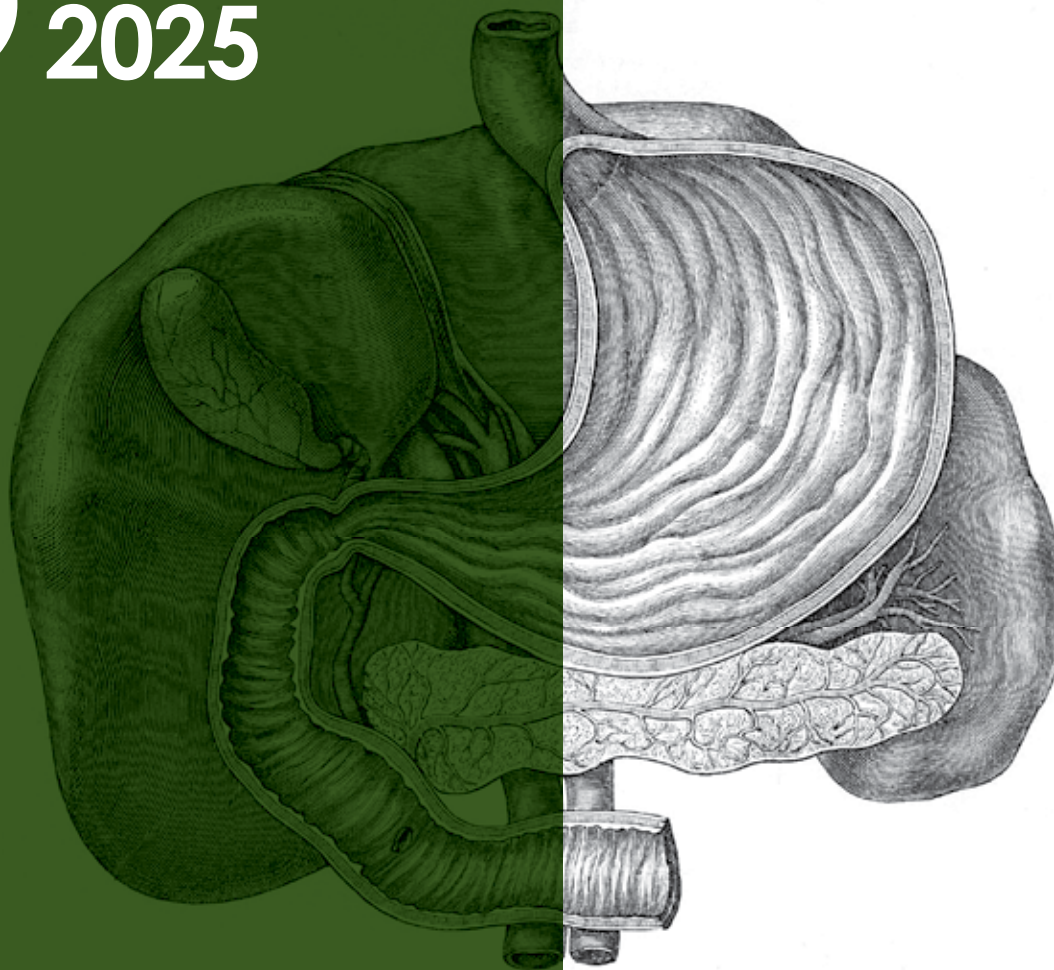


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **31** **ТОМ 21**
2025



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 3–4

Профессор
В.И. СИМАНЕНКОВ
о пути в профессию,
выдающихся педагогах,
о достижениях
и загадках современной
гастроэнтерологии

6

Место тегопразана
в схемах эрадикации
Helicobacter pylori

70

Эффективность
мебеверина
в купировании
абдоминальной боли
и нормализации
моторики

78



umedp.ru

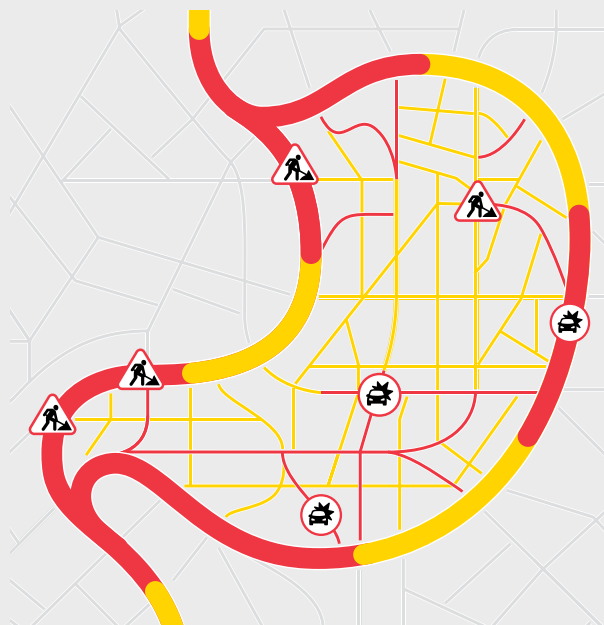
Свежие выпуски
и архив журнала

ГЭРБ, ГАСТРИТ, ДИСПЕПСИЯ — НЕПРОСТАЯ ЗАДАЧА

При различных заболеваниях ЖКТ пациенты могут испытывать одинаковые диспепсические симптомы¹⁻³

 **ПРОКИНЕТИКИ** помогают устранить эти симптомы¹⁻³

 **ОДНАКО** большинство прокинетиков не воздействует на все симптомы диспепсии, а значит есть риск не попасть в цель⁴⁻⁶



-  Жжение за грудиной, боль в эпигастрии
-  Отрыжка
-  Тяжесть в желудке, чувство переполнения
-  Тошнота
-  Быстрое насыщение
-  Метеоризм
-  Изжога

ГАНАТОН® — ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ

ГАНАТОН® РАБОТАЕТ В ДВУХ НАПРАВЛЕНИЯХ⁷

- 1 ПРЕПЯТСТВУЕТ ЗАБРОСУ КИСЛОГО СОДЕРЖИМОГО В ПИЩЕВОД**
устраняет симптомы изжоги, отрыжки, жжения за грудиной⁸
- 2 УЛУЧШАЕТ ЭВАКУАЦИЮ ПИЩИ ИЗ ЖЕЛУДКА**
устраняет симптомы тяжести в желудке, чувства переполнения после еды, быстрого насыщения



ГАНАТОН® ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДИСПЕПСИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ГЭРБ, ГАСТРИТЕ И ФД⁶⁻⁷



ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; Диспепсия – функциональная диспепсия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

1. Ивашкин В. Т. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Росжурн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61. 2. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. и соавт. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). РЖГК. 2024;34(5):111-135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>. 3. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гастрит и Дуоденит» https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend_vhod от 23.05.2025. 4. Тошнота и рвота у домперидон и метоклопрамида, Мотилиум®, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(007676)-(PF-RU) и Церукал®, 10 мг, таблетки, ЛП-№(003526)-(PF-RU). 5. Чувство переполнения в желудке после приема пищи, вздутие верхней части живота, чувство раннего насыщения, Диспепсик®, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(001951)-(PF-RU). 6. Sanjay Kumar Bandyopadhyay, B Ravi Shankar, Omesh Goyal. Comparative Analysis of the Treatment Outcomes of Itopride and Acotiamide in Functional Dyspepsia: A Real-World Retrospective Study. ERWEJ. 2024;4(4):155-166. 10.54136/ERWEJ-0404-10087. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, ЛС-002513. 8. Подлесских М. Н., Терещенко С. Г., Волчкова Е. В. и др. Оценка клинической эффективности прокинетика Ганатона (Итоприд) в виде монотерапии и в комбинации с ИПП при ГЭРБ // Фарматека. - 2010. - № 15. - С. 74-80. 9. Данные синдикативного исследования Pindex "Мониторинг назначений ЛП врачами" январь-июнь 2025.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз»

ООО «Эбботт Лабораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, строение 1,
Бизнес-центр «Метрополис»
Телефон: +7 (495) 258-42-80
Факс: +7 (495) 258-42-81
www.ru.abbott

RUS2368319-2 (v2.0)

Инструкция
по медицинскому
применению
ГАНАТОН®



Реклама



Эффективная фармакотерапия. 2025.

Том 21. № 31. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© 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»**
И. ФУЗЕЙНИКОВА
(i.fuzeinikova@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)
Л.А. БОКЕРИЯ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Л. БОКЕРИЯ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
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)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
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)
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)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2025.

Volume 21. Issue 31. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© 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'**
I. FUZEINIKOVA
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fait T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Leo A. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga L. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, 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. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEY, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory 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)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, 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)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, 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. СМЕРНОВА, 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)
И.Е. ЧАЗОВА, 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, Н.С. ТАТАУРЩИКОВА,
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, Ф.Т. АГЕЕВ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, 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,
В.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК, О.М. МАСЛОВА,
А.М. МКРТУМЯН, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, 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)
Yelena 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)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina Ye. CHAZOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

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

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

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, 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, Ye.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, F.T. AGEEV, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
V.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK, O.M. MASLOVA,
A.M. MKRTUMYAN, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, 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. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
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. ФУРЦОВА

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, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

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. КОТЕНКОВ,
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, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ,
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.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. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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.

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

Люди. События. Даты

Профессор В.И. СИМАНЕНКОВ: «В гастроэнтерологии еще много загадок, разгадывать которые предстоит не одному поколению специалистов»	6
Итоги научно-практической конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»	10
Первый юбилей научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее»	12
Московская школа гастроэнтеролога: итоги осеннего сезона	14

Оригинальные статьи

А.Д. ЗУБОВА, Г.Н. ТАРАСОВА Исследование бактериального сообщества толстой кишки при язвенном колите: микробиота как потенциальный маркер эффективности терапии	16
А.В. ТИМОЩЕНКО, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.С. ДОРОФЕЕВ, Е.М. ДЕСЯЦКОВА, Е.А. НИКИТИНА, Т.Н. КУЗЬМИНА Остеосаркопения у женщин с первичным билиарным холангитом	22
Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, К.Г. САЛИЕВ, А.С. ДОРОФЕЕВ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Е.М. ДЕСЯЦКОВА Мужской пол как неблагоприятный фенотип аутоиммунного гепатита	32

Клинические исследования

И.В. КОЗЛОВА, А.Л. ПАХОМОВА, Т.А. ТИХОНОВА, А.М. НАПШЕВА, Л.И. ЛЕКАРЕВА Особенности диагностики эозинофильного энтерита	42
---	----

Клиническая эффективность

В.А. АХМЕДОВ Оценка эффективности терапии фиксированной комбинацией домперидон-омепразол и комбинацией итоприда гидрохлорид и омепразол у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	48
--	----

Обзор

И.В. МАЕВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, В.И. РЕШЕТНЯК Первичный билиарный холангит: исторические аспекты	56
Д.С. БОРДИН, И.Н. ВОЙНОВАН Тегопразан – калий-конкурентный блокатор протонной помпы: возможности применения в схемах эрадикационной терапии <i>Helicobacter pylori</i>	70
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, С.Р. АБДУЛХАКОВ, Д.С. ПЕТЕЛИН, А.В. БЕЛОПАСОВА Синдром раздраженного кишечника: коморбидные состояния и междисциплинарная тактика ведения пациентов	78
К.А. ВЕЛИКОЛУГ, А.О. БУЕВЕРОВ Медико-социальные проблемы мальнутриции в современной гериатрии	92
Т.Л. АЛЕКСАНДРОВ, Б.А. ВЫКОВА Ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с кишечными инфекциями	104
Т.Н. КУЗЬМИНА, О.В. АХМАДУЛЛИНА, Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА Контроль барьерной функции кишечника после резекции – новая опция для оптимизации патогенетической терапии	110
И.Н. ВОЙНОВАН, Н.А. ГУЛИЕВА, В.В. ПОЛЯКОВА, Р.Г. ПЛАВНИК, Е.И. ПРЯДКО, Д.С. БОРДИН Диагностическая точность методов выявления инфекции <i>H. pylori</i>	116
Е.С. КУЗНЕЦОВА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Д.С. БОРДИН Связь факторов патогенности <i>Helicobacter pylori</i> с развитием preneопластических изменений и рака желудка	126

Клиническая практика

А.В. АНИСОНЯН, Е.А. СОКОЛОВА, Е.С. СБИКИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Ю.Г. САНДЛЕР, С.Г. ХОМЕРИКИ Вариантный синдром первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение как повод для дискуссии о единстве и двойственности аутоиммунной патологии печени	136
--	-----

Лекции для врачей

М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, К.А. МАРТИРОСЯН, С.И. МОЗГОВОЙ, Д.С. БОРДИН Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: вопросы, которые задают пациенты и врачи	144
Д.А. ДЕГТЕРЕВ, Я.В. МАЛЫГИН, Ю.С. КУЗНЕЦОВА, С.В. БЫКОВА, Т.Н. КУЗЬМИНА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА Адаптация методики «Экспертная оценка приверженности безглютеновой диете» («Стандартизованная диетологическая оценка»)	154

Contents

People. Events. Dates

Professor V.I. SIMANENKOV: "There are Still Many Mysteries in Gastroenterology that More than One Generation of Specialists Will Have to Solve"
Summarizing Results of the Scientific and Practical Conference "Modern Trends in the Development of Gastroenterology: New Clinical Solutions and Recommendations"
The First Anniversary of the Scientific and Practical Conference "Achievements and Prospects of Gastroenterology. Bringing the Future Closer"
Moscow School of Gastroenterology: Results of Autumn Season

Original research

A.D. ZUBOVA, G.N. TARASOVA Researching Colonic Bacterial Community in Ulcerative Colitis: Microbiota as a Potential Marker of Therapy Efficacy
A.V. TIMOSHCHENKO, E.V. VINNITSKAYA, A.S. DOROFEEV, E.M. DESYATSKOVA, E.A. NIKITINA, T.N. KUZMINA Osteosarcopenia in Women with Primary Biliary Cholangitis
Yu.G. SANDLER, E.V. VINNITSKAYA, E.N. ALEXANDROVA, S.G. KHOMERIKI, K.G. SALIEV, A.S. DOROFEEV, T.Yu. KHAIMENOVA, E.M. DESYATSKOVA Male Gender is Associated with a More Unfavorable Phenotype AIH

Clinical Practice

I.V. KOZLOVA, A.L. PAKHOMOVA, T.A. TIKHONOVA, A.M. NAPSHEVA, L.I. LEKAREVA Eosinophilic Enteritis: Diagnostic Features
--

Clinical Practice

V.A. AKHMEDOV Evaluation of the Efficacy of Therapy with a Fixed Combination of Domperidone-Omeprazole and a Combination of Itopride Hydrochloride and Omeprazole in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Review

I.V. MAEV, E.V. VINNITSKAYA, V.I. RESHETNYAK Primary Biliary Cholangitis: Historical Aspects
D.S. BORDIN, I.N. VOYNOVAN Tegoprazan – a Potassium-Competitive Acid Blocker: Potential for Use in <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Therapy Regimens
Yu.A. KUCHERYAVY, S.R. ABDULHAKOV, D.S. PETELIN, A.V. BELOPASOVA Irritable Bowel Syndrome: Comorbid Conditions and Interdisciplinary Tactics of Management
K.A. VELIKOLUG, A.O. BUEVEROV Medical and Social Problems of Malnutrition in Modern Geriatrics
T.L. ALEXANDROV, B.A. VYKOVA Association of Inflammatory Bowel Diseases with Intestinal Infections
T.N. KUZMINA, O.V. AKHMADULLINA, N.I. BELOSTOTSKIY, E.A. SABELNIKOVA Control of Intestinal Barrier Function after Resection is a New Option in Pathogenetic Therapy
I.N. VOYNOVAN, N.A. GULIEVA, V.V. POLYAKOVA, R.G. PLAVNIK, K.I. PRYADKO, D.S. BORDIN Diagnostic Accuracy of Methods for Detecting <i>H. pylori</i> Infection
E.S. KUZNETSOVA, K.A. NIKOLSKAYA, D.S. BORDIN The Relationship Between <i>Helicobacter pylori</i> Virulence Factors and the Development of Preneoplastic Lesions and Gastric Cancer

Clinical Practice

A.V. ANISONYAN, E.A. SOKOLOVA, E.S. SBIKINA, E.V. VINNITSKAYA, T.Yu. KHAIMENOVA, Yu.G. SANDLER, S.G. KHOMERIKI PBC Variant with Features of AIH: a Case Report Prompting Discussion on the Duality and Unity of Autoimmune Liver Disease
--

Clinical Lectures

M.A. LIVZAN, O.V. GAUS, K.A. MARTIROSIAN, S.I. MOZGOVOY, D.S. BORDIN Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Common Questions from Patients and Physicians
D.A. DEGTEREV, Ya.V. MALYGIN, Yu.S. KUZNETZOVA, S.V. BYKOVA, T.N. KUZMINA, E.A. SABELNIKOVA Adaptation of the Methodology "Expert Dietitian Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet" ("Standardized Dietitian Assessment")



Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии



МОСКОВСКАЯ
МЕДИЦИНА



Московский
клинический
научный центр

ГАСТРОСЕССИЯ 2026

52-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ

**НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**
26–27 ФЕВРАЛЯ 2026



**ПРЕКОНГРЕСС-КУРС
СОВРЕМЕННАЯ ХИРУРГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
25 ФЕВРАЛЯ 2026**

📍 Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, к. 1



гастросессия.рф

www.mknc.ru

www.gastrosession.ru



Профессор В.И. СИМАНЕНКОВ: «В гастроэнтерологии еще много загадок, разгадывать которые предстоит не одному поколению специалистов»

Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, почетный доктор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации Владимир Ильич СИМАНЕНКОВ в беседе с нашим корреспондентом рассказал о пути в профессию, выдающихся педагогах, оказавших влияние на его профессиональное становление, а также о достижениях и загадках современной гастроэнтерологии.



– **Ваша профессиональная деятельность – пример плодотворной работы на благо отечественного здравоохранения. Если совершить небольшой экскурс в прошлое, с чего начиналось ваше становление в профессии?**

– Мои родители не были связаны с медициной: папа – военный журналист, фронтовик, мама – учительница математики. Но родители многих моих друзей были врачами. Общаясь с ними, я стал постепенно осознавать,

что хочу связать жизнь с медициной. По окончании школы я поступил на медицинский факультет Петрозаводского государственного университета, где впоследствии и познакомился с профессором Абрамом Вениаминовичем Фролькисом (1920–1998) – создателем карельской школы гастроэнтерологов. Длительное общение с этим человеком повлияло на формирование моих профессиональных интересов в области гастроэнтероло-

гии. Будучи студентом, я сочетал учебу с работой на станции скорой медицинской помощи и занятиями в студенческом научном обществе.

– **Кто из педагогов повлиял на формирование ваших интересов в области психосоматической медицины?**

– Безусловно, мой учитель – профессор Юрий Михайлович Губачев. В 1975 г. я поступил в клиническую ординатуру на



Актуальное интервью

кафедру терапии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей, которую он возглавлял. Там и началась моя научная работа. Юрий Михайлович был одним из основоположников психосоматики в России. Сейчас психосоматическая медицина – один из подходов к диагностике и лечению заболеваний пищеварительной системы, а в 1960–70 гг. к этому направлению относились с идеологической настороженностью. Тем не менее я увлекся проблемами психосоматической медицины и в 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию по сравнительной психосоматической характеристике язвенной болезни и ишемической болезни сердца, а еще через 11 лет – докторскую диссертацию по психосоматическим аспектам предъязвенных состояний и язвенной болезни. Таким образом, психосоматика – моя первая «гастроэнтерологическая любовь».

– Как с течением времени менялось понимание роли психосоматики в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта?

– Исходно в медицине доминировала так называемая психосоматическая концепция прямого влияния стрессовых триггеров и психологических расстройств на дисфункцию висцеральных и пищеварительной систем. Однако за последние 12–13 лет наши представления кардинально изменились, прежде всего благодаря тому, что врачи стали гораздо больше внимания уделять состоянию периферических звеньев этой системы. Пришло понимание, что в контуре «кишка – мозг» кишка играет значительную роль вследствие низкоуровневого воспаления из-за несбалансированности микробиоты. То есть мы перешли от психосоматической концепции к представлению о биопсихосоматическом контуре. В свое время академик Владимир Харитонович Василенко

говорил, что функция без структуры бессмысленна. Но только сейчас благодаря применению таких инструментов тонкой морфологической диагностики, как иммуногистохимическая диагностика, мы понимаем, что изменения в энтеральной иммунной системе, кишечной нервной системе напрямую влияют на состояние центральной нервной системы. Поэтому вопрос, собака крутит хвостом или хвост собакой, – схоластический.

– В каких еще сферах научной деятельности вам удалось добиться успехов?

– Еще одна сфера моих научных интересов касалась использования аутопробиотической терапии. В свое время мы с моим другом, членом-корреспондентом РАН Александром Николаевичем Суворовым в ходе длительных обсуждений пришли к выводу, что в процессе лечения нужно применять не чужеродные микроорганизмы, а выделенные собственные позитивные микроорганизмы. Так родилась концепция аутопробиотической терапии, суть которой заключается в том, что из образца фекалий человека удаляются патогенные микроорганизмы, а отобранные благоприятные микроорганизмы используются для приготовления индивидуального аутопробиотика для восстановления и поддержания микробиоценоза. Индивидуальный набор «хороших» микроорганизмов может находиться в криохранилище много лет при температуре -75°C . Сегодня такой подход применяется не только в клинической гастроэнтерологии, но и в современной космонавтике. Единственный недостаток – методика ПЕРСТ (персонифицированной симбионтной терапии) достаточно затратна.

– В последнее время на этапе первичной медицинской помощи практически все пациенты

имеют многофакторные заболевания. Каковы наиболее оптимальные подходы к лечению коморбидных заболеваний пищеварительной системы?

– Это еще одно направление, которым мы с коллегами занимаемся последние 20 лет. Говоря о коморбидности, не могу не упомянуть выдающегося исследователя, удивительно скромного человека академика Рафаэля Гегамовича Оганова. К сожалению, он уже ушел из жизни. Академик Оганов по праву считается одним из лидеров в изучении проблемы коморбидности. Я горжусь тем, что благодаря нашему тесному общению на профессиональные темы, смог многое почерпнуть у него.

Всем хорошо известна фраза: «За все надо платить». Срок жизни удлиняется не за счет молодости, а за счет старости. Что это означает? В висцеральных системах, центральной нервной системе накапливаются «дефекты». В амбулаторной практике гастроэнтеролога или терапевта коморбидная патология встречается в 50% случаев. Пациентов старческого возраста с такой патологией несколько больше – 80%. Перед врачами возникает ряд проблем. Во-первых, низкая приверженность лечению, поскольку не все пациенты способны вынести полифармакотерапию. Как показывает реальная клиническая практика, чем сложнее фармакотерапия, тем выше вероятность нарушения комплаенса. Во-вторых, ситуация осложняется изменением клинической картины. При наличии у пациента нескольких заболеваний клинические проявления каждого из них могут радикально меняться. Неопытный специалист, сосредоточив внимание на наиболее ярких симптомах, может упустить менее выраженные из них, которые и определяют впоследствии жизненный прогноз. Необходимо также понимать механизмы коморбидности. Мы с моим давним



Актуальное интервью

товарищем, профессором Сергеем Алексеевичем Алексеевым, часто дискутировали, почему одни заболевания «отталкиваются» друг от друга, то есть возникает дистропическая коморбидность, а другие «притягиваются» друг к другу (синтропическая коморбидность). В процессе обсуждения пришло понимание, что одним из ведущих механизмов, определяющих характер коморбидности, является синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП).

В качестве небольшого отступления можно вспомнить знаменитую фразу: «Нет пророка в своем отечестве». Так, в 1998 г. Елена Александровна Лутаенко блестяще защитила под моим руководством кандидатскую диссертацию, посвященную дуоденодискинезии. Одним из диагностических методов оценки моторики, который использовала Елена Александровна, был метод ультразвукового исследования. В то время к данной методике многие относились скептически. Спустя почти четверть века ситуация изменилась: авторы публикаций сегодня указывают, что ультразвуковое исследование достаточно информативный, чувствительный и специфический метод оценки моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Возвращаясь к СПЭП, замечу, что заслуга отечественных клиницистов и патофизиологов в формулировке основных положений этого синдрома, несомненно, чрезвычайно велика и приоритетна. Так, в 2021 г. мы с коллегами опубликовали первый национальный мультидисциплинарный консенсус, посвященный СПЭП. Совсем недавно стало известно, что австралийские ученые готовят к публикации монографию на эту тему, претендуя на пальму первенства в данном вопросе.

– **Какие терапевтические опции имеются в распоряжении кли-**

нистов для коррекции СПЭП как значимого фактора патофизиологии коморбидности?

– В арсенале врачей имеются лекарственные средства, благотворно воздействующие на трансэпителиальную проницаемость: пробиотики, ребамипид, в какой-то степени коллоидный висмут. За последние пять лет были опубликованы результаты ряда исследований, демонстрирующие способность таких часто применяемых в клинической практике препаратов, как ингибиторы протонной помпы, улучшать трансэпителиальную проницаемость. В связи с этим нужно вспомнить о теории «Весы Шея», суть которой состоит в том, что в патогенезе заболеваний пищеварительной системы большое значение имеет нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты. В последние десятилетия в гастроэнтерологии доминировала концепция подавления факторов агрессии. Но на самом деле не меньшее значение имеет симуляция или поддержка факторов защиты. Последние 15 лет я изучал данный вопрос и пришел к выводу, что эпителий-протективная терапия, в соответствии с теорией «Весы Шея», позволяет поддерживать факторы защиты на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. В качестве примера можно привести факт применения эпителий-протективной терапии ребамипидом пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака или рака пищевода, с существенным снижением вероятности рецидива. Подобная вторичная профилактика включена в международные гайдлайны.

– **Какие, по вашему мнению, научные направления в области гастроэнтерологии наиболее приоритетны?**

– Парадоксально, но, чем глубже познаешь гастроэнтерологию, тем больше возникает во-

просов и загадок. Исходя из современных представлений, бактерия *Helicobacter pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц, что в дальнейшем может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка. В последние десятилетия в мире наблюдается тенденция к снижению распространенности хеликобактерной инфекции. Я работаю врачом 53 года. Если в первые годы моей трудовой деятельности в Ленинграде ежегодно выявляли 37 тыс. новых случаев язвенной болезни, то сейчас – максимум 14–16 тыс. случаев. По данным профессора Натальи Валерьевны Бакулиной, которая много занималась эпидемиологией хеликобактерной инфекции в России, за последние 20 лет инфицированность *H. pylori* в популяции снизилась с 80–90 до 38%.

– **Есть ли в этом заслуга эрадикационной терапии?**

– Этот вопрос остается открытым, хотя существует много гипотез. Так, по мнению профессора А.Н. Суворова, в условиях массивной антибактериальной терапии произошел отбор менее патогенных штаммов. Некоторые исследователи считают, что снижение инфицированности *H. pylori* связано с изменением санитарно-гигиенических условий. Я предполагаю, что определенную роль сыграла безудержная антибиотикотерапия, а не плановая эрадикационная терапия. *H. pylori* как «главный бандит» в желудке подавляет всех остальных. С его исчезновением «более мелкие бандиты» активизируются. Поэтому наивно думать, что, когда хеликобактерная эра завершится, роль инфекции в патогенезе заболеваний желудка сведется к нулю. Полагаю, в ближайшие десятилетия все большую актуальность будет приобретать проблема постхеликобактерного гастрита. Перспектива не очень



Актуальное интервью

оптимистичная, особенно в условиях возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Более того, существует мнение, что к 2050 г. эпоха антибиотиков закончится. Дело в том, что количество микроорганизмов, резистентных ко всем имеющимся антибиотикам, увеличивается очень быстро, а количество принципиально новых антибиотиков – очень медленно. Скоро на повестке дня возникнет главный вопрос: чем лечить? Между тем концепции лечебной стратегии в постантибиотиковой эре пока нет, что требует интеллектуальных усилий всего медицинского сообщества.

– Какие еще наиболее актуальные проблемы современной гастроэнтерологии вы хотели бы отметить?

– По-прежнему остается множество нерешенных вопросов, касающихся заболеваний печени. Из всех заболеваний печени неуклонный рост распространенности в мире демонстрирует неалкогольная жировая болезнь, что обусловлено высокой распространенностью ожирения в популяции. Согласно эпидемиологическим данным, за последние 15 лет число лиц с ожирением в нашей стране возросло примерно на 15%, до 50% детей страдают избыточным весом и ожирением, у половины из них ожирение сохраняется во взрослом возрасте. Ожирение является главной причиной неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета 2-го типа, ускоренного развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии.

Пристальное внимание практикующего врача по-прежнему обращено на пациентов с нарушением взаимодействия между кишечником и мозгом, также известным как функциональное

расстройство желудочно-кишечного тракта. В связи с этим необходимо развивать новые направления в терапии таких пациентов. В настоящее время на основании результатов последних клинических исследований разрабатывают препараты нового поколения – так называемые психобиотики – штаммы пробиотических бактерий, которые напрямую влияют на синтез триптофана в желудочно-кишечном тракте, а также на синтез опиоидов и оказывают положительное воздействие на психологическое и эмоциональное состояние пациента. Несомненно, психобиотическое направление чрезвычайно важно и может стать многообещающей стратегией, однако многие фармацевтические компании стараются включить в состав симбиотика как можно больше штаммов.

Между тем большинство пробиотиков регистрируются как биологически активные добавки, что позволяет производящим их компаниям не проводить высококачественные исследования. Но, с точки зрения клинициста, пробиотическое направление нуждается в исследованиях, составляющих основу доказательной медицины. По моему мнению, необходим отбор отдельных штаммов с доказанной клинической эффективностью.

В России стартует реализация нового класса лекарственных препаратов с кислотосупрессивным эффектом (празаны). Предстоит разобраться, будут ли они так же эффективны в российской популяции, как, например, в популяции пациентов из Юго-Восточной Азии. Как известно, фармакокинетические свойства и эффективность одних и тех же препаратов у разных этнографических групп могут отличаться.

Кроме того, существует проблема резкого роста воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) за последние полвека. В одной научной статье было высказано

предположение, что причиной такого негативного глобального патоморфоза является эрадикация *H. pylori*, поскольку бактерия является модулятором иммунной реактивности, и ее устранение способствует изменению состояния энтеральной иммунной системы, а следовательно, росту частоты ВЗК. Я полностью согласен с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, в которых четко определено, что *H. pylori* – канцероген и пациентам с наличием данного микроорганизма следует проводить эрадикацию с целью снижения онкологических рисков. Однако считаю необходимым предупредить коллег о возможном ухудшении течения ВЗК, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после эрадикации. Стоит также акцентировать внимание на эффективности биологической терапии. Сейчас имеется серия биологических препаратов для лечения ВЗК, но не ясно, излечивают они язвенный колит и болезнь Крона или только сдерживают их прогрессирование. В собственной клинической практике я многократно сталкивался с ускользанием их эффекта. Вероятно, необходимы новые классы препаратов для лечения пациентов с ВЗК.

Сказанное касается и хронического панкреатита. Проведен ряд исследований патогенеза и течения этого заболевания. Тем не менее пока удалось только снизить темпы его прогрессирования, причем исключительно при условии полного отказа от употребления алкоголя и курения. Надеюсь, что в ближайшие годы в арсенале врачей появятся лекарственные препараты, не только сдерживающие прогрессирование хронического панкреатита, но и обеспечивающие его полный регресс.

Таким образом, в гастроэнтерологии еще много загадок, разгадывать которые предстоит не одному поколению специалистов. ●



Итоги научно-практической конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»

23–24 сентября 2025 г. в Москве прошла VIII Научно-практическая конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации», приуроченная к 95-летию Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).



Конференция прошла в гибридном формате и собрала на своей площадке 228 участников очно и более 1500 специалистов онлайн, объединив ведущих экспертов, практикующих врачей и молодых специалистов в области современной гастроэнтерологии и междисциплинарного взаимодействия.

С приветственным словом к участникам конференции обратился академик РАН, д.м.н., профессор Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ. Он поздравил участников и отметил, что медицина сейчас изменяется стремительно и врачам необходимо быть в курсе всех современных трендов.

В своем выступлении д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН подчеркнул, что эта

конференция является праздником науки и знаний, где ведущие эксперты предоставляют возможность ознакомиться практикующим врачам с новыми клиническими решениями.

Далее к участникам обратилась спикер из Узбекистана, д.м.н., профессор Феруза Ибрагимовна ХАМРАБАЕВА: «Гастроэнтерология сегодня – это не только клиническая практика, но и развитие новых технологий, внедрение персонализированного подхода и междисциплинарного сотрудничества».

Слушателей приветствовали также заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ и д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ. Они отметили, что

проведение итоговой конференции по завершении летних каникул стало уже доброй традицией, которая дает начало новому учебному периоду.

Материалы, представленные на конференции, отличались практической направленностью и актуальностью. В центре внимания участников оказались работы, посвященные изучению универсальной протекции слизистых оболочек органов пищеварения производными хинолинона, антихеликобактерной терапии с представлением клинических примеров, принципов лечебного питания в терапии больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, острой печеночной недостаточности на фоне хронических заболеваний печени, а также изучению



Здравоохранение сегодня



особенностей лекарственной формы перорального месалазина в лечении язвенного колита.

Основными направлениями дискуссий стали вопросы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): ГЭРБ и синдром диспепсии; особенности терапии пожилых и коморбидных пациентов с ГЭРБ; принципы персонализированного подхода к диагностике и лечению ГЭРБ. На второй день конференции прозвучали несколько докладов, посвященных синдрому раздраженного кишечника. Эксперты также обсудили особенности грязелечения у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), обоснованность выбора моно- или комбинированной терапии при СРК, доказательную базу эффективности *Bifidobacterium longum* 35624 при СРК.

VIII Научно-практическая конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» стала важным событием в профессиональном календаре врачей, в очередной раз продемонстрировав высокий уровень научной подготовки докладчиков, активность слушателей и готовность медицинского сообщества к внедрению инновационных решений в практику. Мероприятие продолжает выполнять свою миссию – формировать современные стандарты медицинской помощи, обеспечивать преемственность поколений в медицине и открывать новые горизонты для научных исследований. ☉





Первый юбилей научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее»

14 октября 2025 г. в Москве прошла V Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее», организованная Центральной государственной медицинской академией (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации.



В приветственном слове научный руководитель конференции профессор Олег Николаевич МИНУШКИН отметил: «Внедряя достижения современной науки в повседневную клиническую практику, мы приближаем будущее».

Спикерами мероприятия выступили ведущие специалисты крупнейших научных и медицинских центров страны, таких как ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, Российский университет медицины Минздрава России, Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого Минобороны России, Ильинская и Юсуповская больницы.

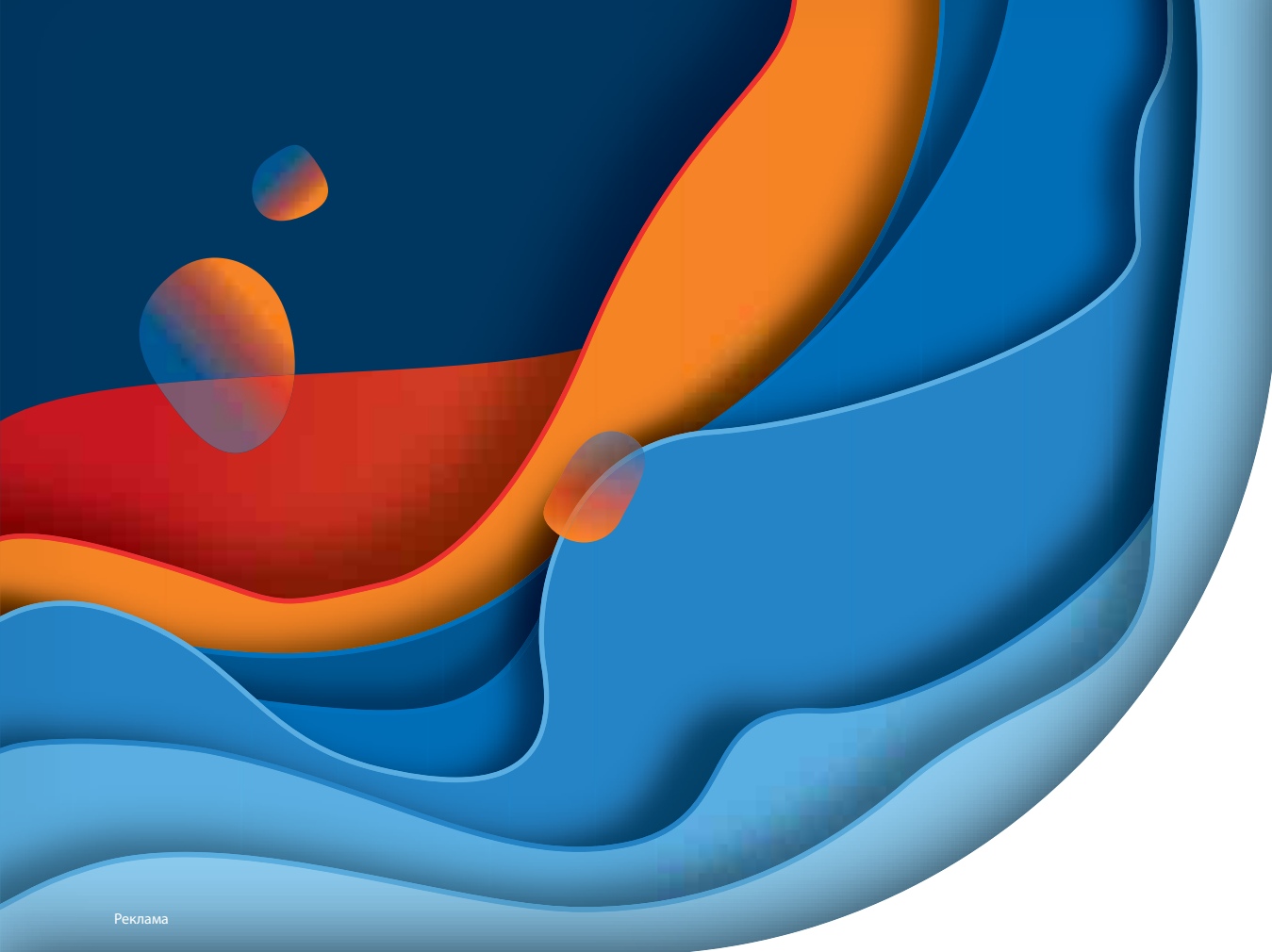
Научная программа включала 14 докладов по различным актуальным проблемам гастроэнтерологии, что позволило системно рассмотреть современные подходы в диагности-

ке и терапии. В рамках конференции спикеры осветили последствия и возможности коррекции дефицита железа, особенности диагностики и фармакотерапии желчнокаменной болезни (ЖКБ), возможности современных метабоитиков.

Три выступления, посвященные заболеваниям билиарного тракта, дали возможность рассмотреть эту важную проблему с разных ракурсов. Эксперты обсудили гепатобилиарные нарушения после бариатрических операций, клинические маски билиарной патологии, эффективность монотерапии гимекромом в лечении заболеваний билиарного тракта.

Ряд докладов был сфокусирован на актуальных вопросах лечения заболеваний печени: как при распространенных метаболических нарушениях, так и со сложными состояниями, ассоциированными с метаболическими

нарушениями. В центре внимания спикеров оказались вопросы коррекции гипераммониемии при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), тактика ведения пациентов с сочетанием ЖКБ и НАЖБП, заболевания печени, ассоциированные с парентеральным питанием у пациентов с синдромом короткой кишки. Юбилейная V Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее» в очередной раз продемонстрировала значимость мероприятий такого формата, предоставляя возможность обмена опытом между специалистами с целью освещения самых сложных вопросов, которые возникают у гастроэнтеролога каждый день, и формирования устойчивого профессионального сообщества в целом. ●



Реклама



Научно-практическая конференция

МОСКОВСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНСИЛИУМ

ИТОГИ ГОДА

3 2025
декабря ●

МОСКВА

Вознесенский пер., д. 7
отель «Арткорт Москва Центр»

Смешанный формат



umedp.ru



Московская школа гастроэнтеролога: ИТОГИ ОСЕННЕГО СЕЗОНА

11–12 ноября 2025 г. состоялась конференция «Московская школа гастроэнтеролога» (осенний сезон), и в очередной раз была подтверждена значимость этого проекта для практикующих специалистов как одного из центральных образовательных событий отечественной гастроэнтерологии.



Школа прошла под эгидой Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского университета медицины, Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ и Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы.

Мероприятие традиционно собрало широкий круг специалистов, благодаря чему дискуссии вышли далеко за рамки отдельных тем и превратились в последовательный, научно выверенный обзор актуальных направлений клинической практики. В зале присутствовали более 200 человек, а к онлайн-трансляции за оба дня мероприятия подключились около 1500 специалистов.

Научными руководителями школы выступили академик РАН, профессор, д.м.н. Игорь Вениаминович

МАЕВ, профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН и заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н. Олег Владимирович КНЯЗЕВ. В своих приветственных выступлениях они отметили особенности программы школы с акцентом на тех вопросах, в которых в течение последнего времени достигнут существенный прогресс.

Высокий научный уровень мероприятия во многом был определен составом спикеров-клиницистов, которые на протяжении многих лет формируют экспертное поле отечественной гастроэнтерологии. Лекторами этого сезона стали представители ведущих научных и исследовательских центров страны: Российского университета медицины, Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, Ильинской больницы, Тверского государственного медицинского университета, Российского национального исследовательско-

го медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, Центральной государственной медицинской академии УДП РФ. За два дня мероприятия прозвучали 32 доклада по наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Первый день был посвящен современным подходам к терапии кислотозависимых заболеваний, функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК), включая новые схемы эрадикации *Helicobacter pylori* и роль оси «кишечник – мозг» в развитии СРК. Одним из центральных событий стал симпозиум «Больные с запором: проблемы диагностики и лечения сквозь призму клинических наблюдений». Также обсуждались диагностические и терапевтические подходы в лечении пациентов с экзокринной



Здравоохранение сегодня



недостаточностью поджелудочной железы, билиарной болью и аспекты нутритивного статуса.

Во второй день конференции пристальное внимание было уделено панкреато-билиарной и гепатологической проблематикой, ведению коморбидных пациентов, дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника и СРК-подобных состояний, роли пробиотиков в регуляции

стабильности микробиоценоза, нутритивным нарушениям при целиакии и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Целостная, гармонично выстроенная программа двух дней докладов и дискуссий Московской школы гастроэнтеролога показала как высокие темпы в развитии базы научных знаний и доказательной медицины, так и острую заинтересованность врачей-практиков

в новых и эффективных методах диагностики и лечения. Осенний сезон школы вновь подтвердил, что развитие отрасли невозможно без регулярного обновления знаний, анализа новых исследований и профессионального диалога. Московская школа гастроэнтеролога – это не просто образовательное событие, а профессиональная традиция, оказывающая реальное влияние на клиническую практику. ●



¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет,
Ростов-на-Дону

² Медико-санитарная
часть МВД России
по Ростовской области,
Ростов-на-Дону

Исследование бактериального сообщества толстой кишки при язвенном колите: микробиота как потенциальный маркер эффективности терапии

А.Д. Зубова^{1, 2}, Г.Н. Тарасова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Анна Дмитриевна Зубова, anna-d-zubova@yandex.ru

Для цитирования: Зубова А.Д., Тарасова Г.Н. Исследование бактериального сообщества толстой кишки при язвенном колите: микробиота как потенциальный маркер эффективности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-16-21

Цель исследования – изучение бактериального сообщества толстой кишки у пациентов с язвенным колитом (ЯК) в различные фазы течения заболевания и у группы здоровых добровольцев, а также разработка на основании полученных данных модели, отражающей прогноз эффективности консервативной терапии в достижении клинко-эндоскопической ремиссии ЯК.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с ЯК: 86 пациентов в фазе рецидива ЯК и 42 пациента в фазе ремиссии ЯК. Группу контроля составили 56 здоровых добровольцев. Проведены клинко-инструментальные обследования для установления активности и степени тяжести заболевания, а также определение таксономического состава бактериального компонента микробиоты толстой кишки – исследование копрофильтрата методом NGS-секвенирования 16S рибосомальной РНК.

Результаты. Микробиотический состав образцов контрольной группы на уровне типа и рода был сформирован представителями здорового микробного сообщества толстой кишки: основными являлись типы *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Proteobacteria* и *Actinobacteriota*, а также бактерии родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* и *Alistipes*. Структура доминирующей микробиоты толстой кишки у пациентов с ЯК характеризовалась повышенным содержанием микроорганизмов, ассоциированных с развитием воспаления (*Collinsella* и *Ruminococcus*). Композиционные различия с группой здоровых добровольцев включали сниженное количество короткоцепочечных жирных кислот – продуцентов родов *Alistipes* и *Akkermansia* (в группе ремиссии) и *Phascolarctobacterium* (в обеих группах с ЯК), а также повышение уровня бактерий патогенных и условно-патогенных родов у всех пациентов с ЯК. На основании данных о процентном соотношении обнаруженных родов бактерий была выполнена разработка прогнозной модели ответа на терапию ЯК.

Заключение. Толстокишечная бактериальная флора представляет предиктивный динамический инструмент и может служить неинвазивным биомаркером для прогнозирования терапевтического ответа.

Ключевые слова: бактериальная микробиота, микробиом, язвенный колит, секвенирование

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое, неспецифическое и полиэтиологичное заболевание, поражающее толстую кишку и классифицируемое как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) [1]. Патогенез ВЗК определяется сложными взаимодействиями между генетической предрасположен-

ностью, факторами окружающей среды, микробиотой и нарушением регуляции иммунного ответа. Микробное сообщество толстой кишки включает бактерии, простейшие, археи, грибы и вирусы, представляя крупнейший резервуар микробиома человека [2–4]. С учетом разнообразия, сложности, избыточности и взаимодействия с организ-

мом-хозяином толстокишечная микробиота является обширной и стабильной экосистемой [4]. Ее здоровое функционирование способствует метаболизму питательных веществ, ксенобиотиков и лекарств, сохранению структурной целостности барьера слизистой оболочки (СО) кишечника, иммуномодуляции и защите от патогенов [5].

Бактериальная микробиота является наиболее обширным компонентом кишечной микробной флоры и насчитывает около 100 триллионов микроорганизмов и более 1000 видов, большинство из которых принадлежат к доминирующим типам *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteriota* [6]. Изменения в структуре или функции микробиотического сообщества и нарушение микробиологического гомеостаза – состояние дисбиоза, характерное для ЯК, в последние годы стало предметом значительного интереса и изучения [7–9]. Критические композиционные и функциональные изменения микробных сообществ, выявляемые у пациентов с ЯК, по сравнению со здоровыми людьми, а также идентификация мутаций в генах, участвующих во взаимодействиях микробиома и иммунной системы, выступают в поддержку фундаментальной роли микробиоты в механизмах развития и прогрессирования заболевания [9].

Нарушения микробиотического баланса – изменения в микробном составе, связанные с активностью ЯК, могут служить детерминантами ответа на лечение: исследования демонстрируют потенциал микробиома кишечника – его составляющих или метаболитов – в качестве диагностических биомаркеров для оценки активности заболевания или эффективности терапии [10, 11].

Цель исследования – изучение бактериального сообщества толстой кишки у пациентов с ЯК в различные фазы течения заболевания и у группы здоровых добровольцев, а также разработка на основании полученных данных модели, отражающей прогноз эффективности консервативной (базисной) терапии в достижении клинко-эндоскопической ремиссии ЯК.

Материал и методы

В исследование было включено 128 пациентов с ЯК с легкой и средне-тяжелой степенью активности заболевания: 86 пациентов в фазе рецидива ЯК ($32,03 \pm 5,5$ года) и 42 пациента в фазе ремиссии ($38,0 \pm 4,4$ года), 56 ($20,5 \pm 1,4$ года) здоровых добровольцев составили группу контроля.

Всем больным, включенным в исследование, были проведены комплексное клинко-инструментальное и лабораторное обследование в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных с ЯК [12].

Таксономический состав бактериальной микробиоты толстой кишки определяли с помощью исследования копрофильтрата методом NGS-секвенирования 16S рибосомальной РНК. У больных ЯК анализ выполняли в период рецидива забо-

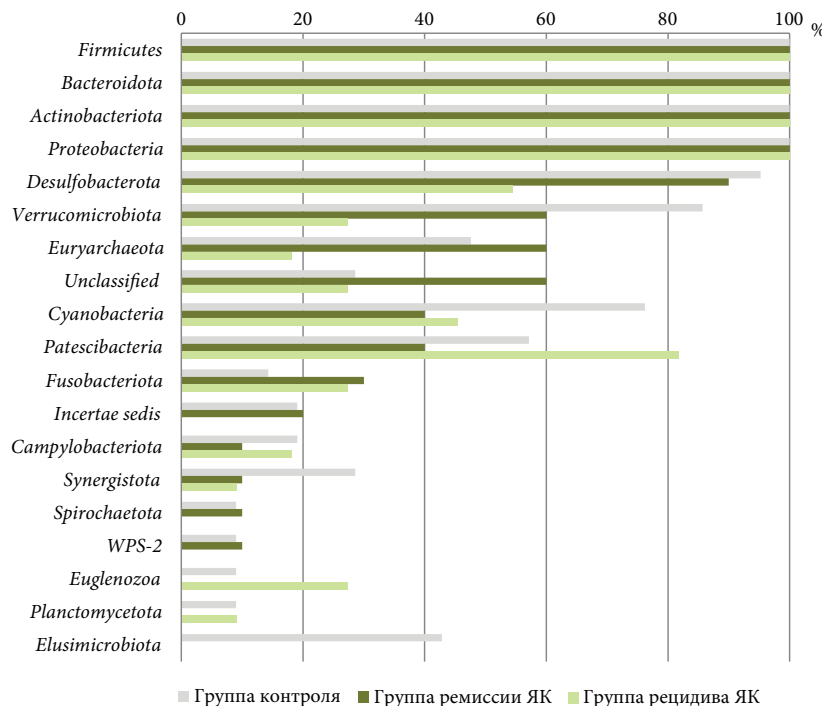


Рис. 1. Представленность типов бактерий в исследуемых группах

левание и через 12 недель базисной терапии при достижении клинко-эндоскопической ремиссии. Статистическую обработку данных выполняли в пакете прикладных программ SPSS версии 26 (IBM, USA). Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с помощью критериев Колмогорова – Смирнова (с коррекцией значимости Лиллиефорс) и Шапиро – Уилка. Гипотезы о соответствии распределения нормальному были отвергнуты, в связи с чем расчет описательных статистик представлен медианой и квартилями. Сравнение групп выполнено с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Метагеномный анализ позволил выявить в составе бактериальной микробиоты кишечника у пациентов с ЯК 18 типов микроорганизмов, в том числе 282 рода и 273 вида. Анализ микробиоты в контрольной группе определил в образцах 21 тип микроорганизма и 432 рода. Представители типов *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Proteobacteria* и *Actinobacteriota* определялись в образцах всех обследуемых пациентов. Таксономический состав флоры на уровне типа представлен на рис. 1.

На уровне рода у всех участников из контрольной группы регистрировались *Bacteroides*, *Unclassified* и *Parabacteroides*. *Alistipes*, *Blautia*, *Colidextribacter*, *Butyricicoccus* обнаруживались у 95,24% обследуемых,

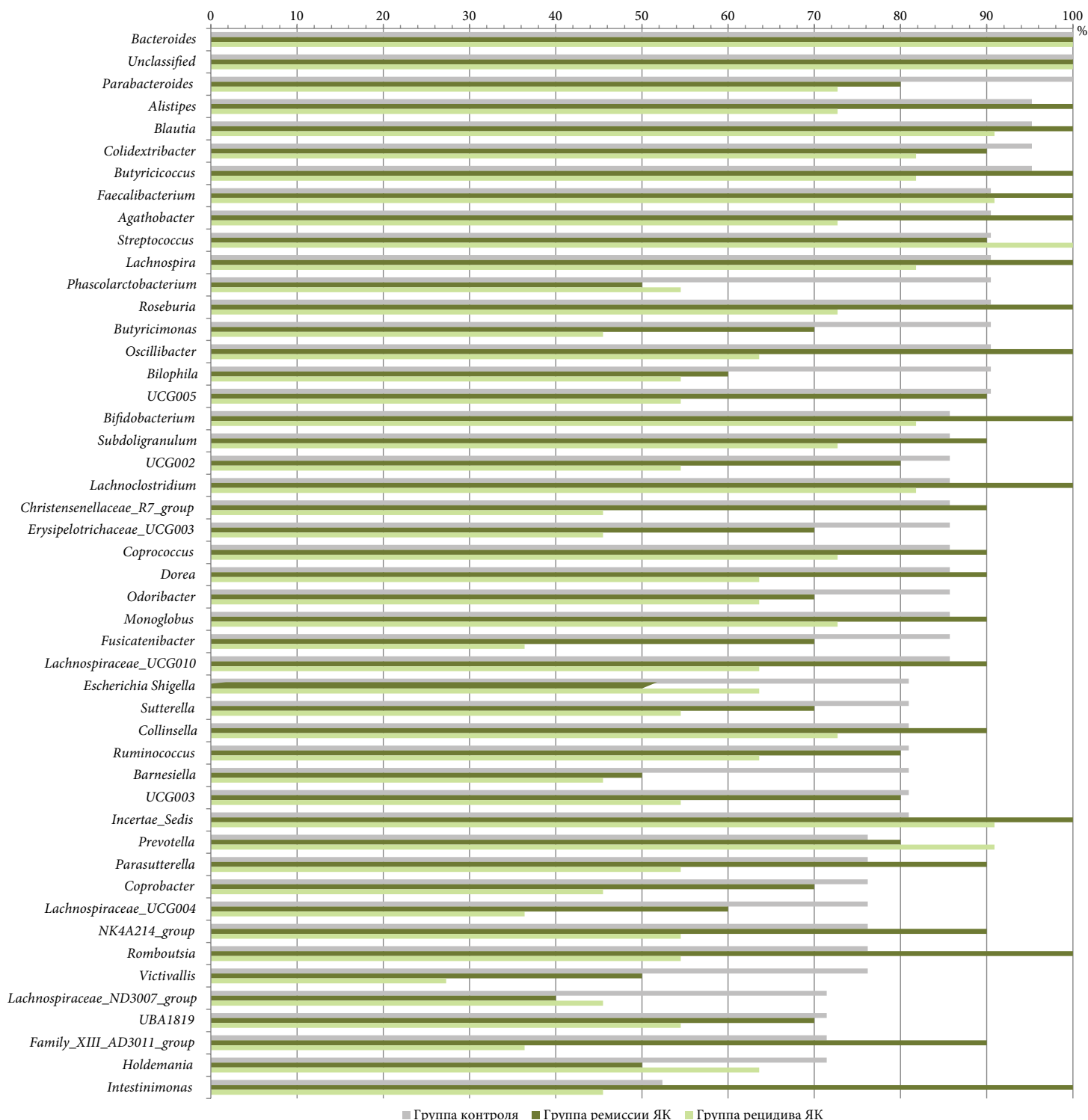


Рис. 2. Представленность наиболее часто регистрируемых родов бактерий в исследуемых группах

остальные – в меньшем числе случаев. У 100% пациентов в группе рецидива обнаруживались роды *Bacteroides*, *Unclassified* и *Streptococcus*; у 90,9% – *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Blautia*, *Pelomonas*, *Incertae Sedis*. У всех пациентов группы ремиссии регистрировались 15 родов бактерий: *Bacteroides*, *Unclassified*,

Faecalibacterium, *Alistipes*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Agathobacter*, *Lachnoclostridium*, *Blautia*, *Roseburia*, *Oscillibacter*, *Butyricoccus*, *Romboutsia*, *Incertae Sedis* и *Intestinimonas*. Представленность наиболее часто встречающихся родов микроорганизмов в группах отражена на рис. 2.

Таблица 1. Результаты многофакторного анализа влияния бактериальной микробиоты толстой кишки на ремиссию ЯК (логистическая регрессия)

Название	Коэффициент	Отношение шансов	p*
<i>Enterococcus</i>	-117,244	$1,2 \cdot 10^{-51}$	0,011
<i>Streptococcus</i>	1,117	3,06	0,045
NK4A214_group	2,335	10,33	0,008
<i>Pelomonas</i>	67,529	$2,1 \cdot 10^{29}$	0,011
<i>Actinomyces</i>	-55,947	$5,0 \cdot 10^{-25}$	0,008
Константа	-0,528	0,59	0,201

* Оценено с использованием процедуры бутстрепа на основе 756 выборок.

Для оценки состава микробного сообщества толстой кишки проводилось изучение представленности микроорганизмов в биологических образцах. Доминирующими филумами в образцах всех исследуемых групп были представители четырех типов: *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Proteobacteria* и *Actinobacteriota*. Основная часть микробиоты контрольной группы представлена родами: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* и *Alistipes*. Ключевыми типовыми представителями в образцах пациентов с ЯК являлись *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Alistipes*, *Bifidobacterium* и *Subdoligranulum*.

На основе данных о процентном соотношении выявленных родов бактерий в исследуемых образцах была построена модель логистической регрессии, позволяющая оценить эффективность консервативного лечения в достижении клинко-эндоскопической ремиссии ЯК. С учетом того факта, что между уровнями различных микроорганизмов наблюдалась корреляционная зависимость, в окончательную модель вошли только те таксоны, которые оказывали статистически значимое влияние, демонстрировали наибольшие абсолютные различия в содержании и не имели значимой взаимной корреляции. Оценочные показатели работы модели приведены в табл. 1.

Формула для данной модели:

$$P = \frac{e^{-0,53-117,2 \cdot X_1+1,12 \cdot X_2+2,34 \cdot X_3+67,5 \cdot X_4-55,9 \cdot X_5}}{1+e^{-0,53-117,2 \cdot X_1+1,12 \cdot X_2+2,34 \cdot X_3+67,5 \cdot X_4-55,9 \cdot X_5}},$$

где X_1 – уровень *Enterococcus*; X_2 – уровень *Streptococcus*; X_3 – уровень NK4A214_group; X_4 – уровень *Pelomonas*; X_5 – уровень *Actinomyces*; e – основание натурального логарифма.

Если величина p составляет 39,29% и более, то прогнозируют эффективность консервативной терапии и достижение ремиссии у пациента с ЯК [13].

Результаты анализа показали, что предложенная модель является статистически значимой, согласно критерию хи-квадрат Пирсона ($p = 0,002$). Величины псевдо-коэффициентов детерминации свидетельствуют о высокой объясняющей способности модели: коэффициент Кокса и Снелла составил 0,556, а скорректированный показатель Нэйджелкерка достиг 0,741.

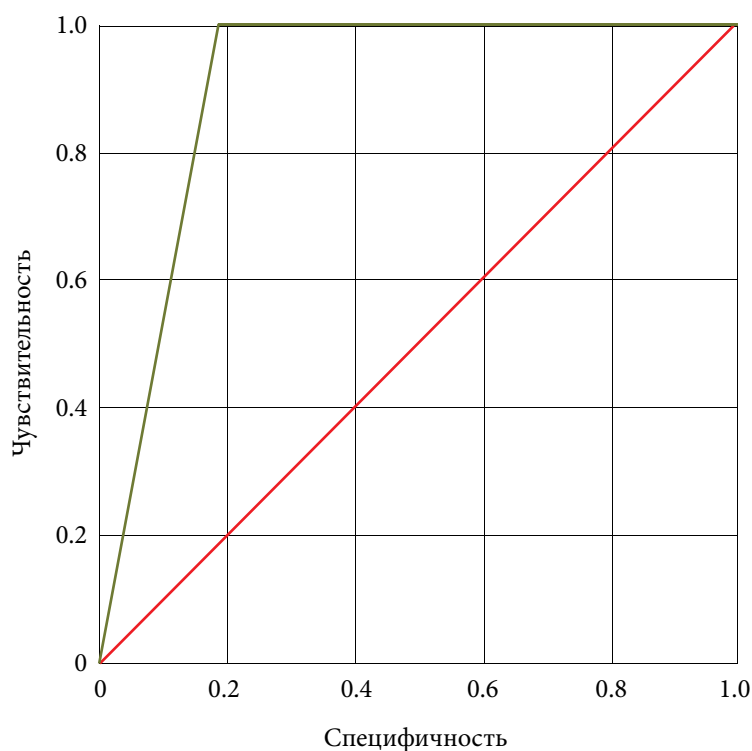


Рис. 3. ROC-кривая для модели прогнозирования ремиссии ЯК на основании данных о представленности родов микробов

Оценка прогностической валидности модели продемонстрировала высокую дискриминативную способность: чувствительность – 0,833, специфичность – 1,0. Площадь под ROC-кривой (AUC-ROC) составила 0,909 (95%), что указывает на высокую дифференциацию между группами пациентов с ремиссией и рецидивом ЯК (рис. 3). Таким образом, разработанная модель обладает высокой прогностической точностью и может быть рекомендована для клинического применения.

Обсуждение

Основными доминирующими филумами в образцах пациентов с ЯК и в контрольной группе были представители четырех



типов: *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Proteobacteria* и *Actinobacteriota*. Данные микроорганизмы являются типичными и основными представителями нормофлоры, занимая нишу в 98–99% от всего микробного сообщества толстой кишки. Различия в структуре флоры на уровне типа характеризовались повышением уровня филума *Actinobacteriota* и снижением уровня *Verrucomicrobia* у пациентов с ЯК как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии заболевания при сравнении с группой контроля.

Таксономический ландшафт на уровне рода имел более выраженные композиционные отличия. Так, в группе контроля микробиотическое сообщество в своем большинстве представлено анаэробными короткоцепочечными жирными кислотами-продуцентами (КЦЖК-продуцентами), являющимися ключевыми представителями аутохтонной микробиоты в норме, – *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* и *Alistipes*. Доминирующими бактериями на уровне рода в группах с ЯК были также «противовоспалительные» КЦЖК-продуцирующие бактерии, составляющие здоровый микробиоценоз толстой кишки: *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Alistipes*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*. Однако роды *Collinsella* и *Ruminococcus*, обладающие при неблагоприятных условиях провоспалительным потенциалом, занимали ключевые позиции. В группе рецидива ЯК, по сравнению с группой ремиссии, обнаружен более высокий уровень условно-патогенных бактерий – родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Pelomonas*, *Actinomyces*. Кроме этого, отмечено повышение уровня *Bifidobacterium* – пробиотического рода бактерий, обладающего, однако, при высоких значениях неблагоприятными свойствами для слизистого барьера кишечника. В сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с ЯК отмечалось сниженное количество КЦЖК-продуцентов родов *Alistipes*, *Akkermansia* (в группе ремиссии), *Phascolarctobacterium* (в обеих группах с ЯК) и повышение уровня бактерий патогенных и условно-патогенных родов, в частности рода *Dialister*, в различные фазы течения ЯК.

Ключевыми стратегическими целями в лечении ЯК являются достижение и поддержание эндоскопической и гистологической ремиссии, что инструментально определяется инвазивными методами исследования [14]. Альтернативные диагностические маркеры: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), фекальный кальпротектин демонстрируют ограниченную специфичность и могут использоваться только в качестве дополнительных методов [15]. Микробиомные предикторы представляются новым и многообещающим инструментом для использования в клинической практике и оптимизации персонализированных стратегий лечения. Прогнозная модель, разработанная на основании результатов многофакторного анализа бактериальной микробиоты толстой кишки, представляет возможную перспективу в повышении точности и специфичности определения эффективности лечения и достижения клинической ремиссии заболевания.

Заключение

Рецидивирующее и ремиттирующее течение ЯК обуславливает потребность в оптимизации диагностики, терапии и предотвращении осложнений. Существующие на сегодняшний день стратегии мониторинга являются инвазивными и дорогостоящими. Характеристика ключевых микробных таксонов и их значение в патогенезе ЯК являются предметом активного изучения. Благодаря секвенированию микробиома разрабатываются новые диагностические, прогностические и терапевтические инструменты.

Анализ микробиологического ландшафта толстой кишки и разработка метода прогнозирования ремиссии в рамках проведенного исследования являются важным шагом в понимании микробных сигнатур, ассоциированных с ЯК, и создании точного и оптимального предиктора эффективности терапии. ●

Исследование проведено при поддержке гранта «Умник» Фонда содействия инновациям (договор № 17315ГУ/2022 от 13.04.2022).

Литература

1. Świrkosz G., Szczygieł A., Logoń K., et al. The role of the microbiome in the pathogenesis and treatment of ulcerative colitis-a literature review. *Biomedicines*. 2023; 11 (12): 3144.
2. Bai J., Wang Y., Li F., et al. Research advancements and perspectives of inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Sci. Prog.* 2024; 107 (2): 368504241253709.
3. Fehily S.R., Basnayake C., Wright E.K., Kamm M.A. The gut microbiota and gut disease. *Int. Med. J.* 2021; 51 (10): 1594–1604.



4. Guo X.Y., Liu X.J., Hao J.Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. J. Dig. Dis. 2020; 21 (3): 147–159.
5. Wang X., Peng J., Cai P., et al. The emerging role of the gut microbiota and its application in inflammatory bowel disease. Biomed. Pharmacother. 2024; 179: 117302.
6. Zhang Y., Si X., Yang L., et al. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. Animal Model Exp. Med. 2022; 5 (4): 311–322.
7. Popov J., Caputi V., Nandeesh N., et al. Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (21): 113165.
8. Sankarasubramanian J., Ahmad R., Avuthu N., et al. Gut Microbiota and Metabolic Specificity in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Front. Med. 2022; 7: 606298.
9. Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley E.M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 145 (1): 16–27.
10. Guo X., Huang C., Xu J., et al. Gut microbiota is a potential biomarker in inflammatory bowel disease. Front. Nutr. 2022; 8: 818902.
11. Kang D.Y., Park J.L., Yeo M.K., et al. Diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis using the microbiome. BMC Microbiol. 2023; 23 (1): 336.
12. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023; 22 (1): 10–44.
13. Патент RU 2 824 983 С1. Способ прогнозирования эффективности терапии язвенного колита / Зубова А.Д., Тарасова Г.Н., Яковлев А.А., Волков А.С. Оpubл. 19.08.2024. Бюл. № 23.
14. Sakurai T., Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. Digestion. 2023; 104 (1): 30–41.
15. Murphy M.E., Bhattacharya S., Axelrad J.E. Diagnosis and Monitoring of Ulcerative Colitis. Clin. Colon. Rectal. Surg. 2022; 35 (6): 421–427.

Researching Colonic Bacterial Community in Ulcerative Colitis: Microbiota as a Potential Marker of Therapy Efficacy

A.D. Zubova^{1,2}, G.N. Tarasova, PhD, Prof.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, Rostov-on-Don

Contact person: Anna D. Zubova, anna-d-zubova@yandex.ru

Objective – researching colonic bacterial community in patients with ulcerative colitis on various phases of the disease and a group of healthy volunteers and using the collected data to build a model demonstrating a prognosis on the efficacy of conservative treatment in achieving clinical and endoscopic remission of ulcerative colitis.

Material and methods. The study included 128 patients with UC: 86 patients in the relapse phase of UC and 42 patients in the remission phase of UC. The control group consisted of 56 healthy volunteers. Clinical and instrumental examinations were carried out to establish the activity and severity of the disease as well as to determine the taxonomic composition of the bacterial component of the colon microbiota – a study of the coprofiltrate by NGS sequencing of 16S ribosomal RNA.

Results. The microbiotic composition of the control group samples at the phylum and genus level was formed by representatives of the healthy microbial community of the colon – the main ones were the phyla Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria and Actinobacteriota as well as bacteria of the genera Bacteroides, Faecalibacterium, Prevotella, Bifidobacterium and Alistipes. The structure of the dominant microbiota of the colon in patients with UC was characterized by an increased content of microorganisms associated with the development of inflammation (Collinsella and Ruminococcus). Compositional differences against the group of healthy volunteers included a reduced amount of short-chain fatty acids (SCFAs) produced by the genera Alistipes and Akkermansia (in the remission group) and Phascolarctobacterium (in both groups with UC) as well as an increase in the level of pathogenic and opportunistic bacteria of the genera in all patients with UC. Based on the detected bacterial genera percentage data, a predictive model of response to UC therapy was developed.

Conclusion. Colonic bacterial flora represents a predictive dynamic tool and may serve as a non-invasive biomarker for therapeutic response prognoses.

Keywords: bacterial microbiota, microbiome, ulcerative colitis, sequencing



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

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

³ Российский
университет дружбы
народов им. Патриса
Лумумбы, Москва

⁴ Научно-практический
центр детской
психоневрологии,
Москва

⁵ Национальный
медицинский
исследовательский
центр терапии
и профилактической
медицины, Москва

Остеосаркопения у женщин с первичным билиарным холангитом

А.В. Тимощенко¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, А.С. Дорофеев¹,
Е.М. Десяцкова², Е.А. Никитина, к.м.н.^{3, 4, 5}, Т.Н. Кузьмина, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Анастасия Викторовна Тимощенко, Dr.Timoshchenko@yandex.by

Для цитирования: Тимощенко А.В., Винницкая Е.В., Дорофеев А.С. и др. Остеосаркопения у женщин с первичным билиарным холангитом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-22-30

Цель исследования – изучить особенности и определить факторы риска остеосаркопении (ОСП) у женщин с первичным билиарным холангитом (ПБХ).

Материал и методы. В Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова в период с 2022 по 2025 г. проведено наблюдательное поперечное исследование с участием 97 пациенток с ПБХ, включившее общеклиническое обследование, анкетирование с использованием опросников SARC-f и SF-36, антропометрические измерения для определения соматотипа, анализ клинических и биохимических показателей крови, анализ наличия антимитохондриальных антител АМА-M2 (метод иммуноферментного анализа), определение концентрации жирорастворимых витаминов А, D, Е, биопсию и гистологическое исследование печени (n = 11), а также фиброэластометрию печени (аппарат FibroScan 530 Contrast), оценку мышечной силы методом кистевой динамометрии, денситометрию (Healthcare Lunar Prodigy), биоимпедансометрию (БИМ) с использованием биоимпедансного анализатора (МЕДАСС ABC-02). Статистическую обработку данных производили с помощью IBM SPSS Statistics v.27.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Обследовано 125 пациенток с ПБХ, из них в исследование было включено 97 женщин в возрасте от 35 до 75 лет (медиана – 61 год). Из 97 у 86 (82%) пациенток выявлены АМА-M2, в остальных случаях диагноз ПБХ подтвержден морфологически. ОСП выявлена у 16,5% из всех исследуемых пациенток с ПБХ. Были сформированы две группы: в основную группу вошли пациентки с ПБХ и ОСП, в группу сравнения – пациентки с ПБХ без ОСП, нарушений МПК и саркопении.

Сравнительный анализ показал, что в основной группе пациентки более старшего возраста (медиана – 68 лет (p = 0,001)) имеют более длительный анамнез заболевания, более низкие значения общего белка (p = 0,013) и альбумина сыворотки крови (p = 0,046). Более низкие значения фазового угла при БИМ у пациенток основной группы отражают степень, а также большую выраженность гиподинамии и катаболических нарушений (5,2 [4,6–5,7] (p = 0,036)). О гиподинамии в основной группе позволяют судить более низкие значения показателей общего физического благополучия по данным опросника SF-36 (p < 0,001) и более низкие показатели содержания в крови витамина Е (p = 0,002). При этом показатели витаминов D и А статистически значимо не различались между группами. Наиболее значимыми факторами риска у пациенток с ПБХ оказались: суммарный балл в опроснике SARC-f ≥ 4, гамма-глутамилтранспептидаза



менее 110 и показатель общего физического благополучия менее 32 баллов по анкете SF-36. Относительный риск развития ОСП значимо возрастает у пациенток в возрасте старше 68 лет (p (χ^2) < 0,001, OR = 4,2). Также ассоциированы с повышенным риском развития ОСП при ПБХ изменения лабораторных показателей: снижение концентрации аланинаминотрансферазы менее 35,3 МЕ/л, витамина Е – менее 1,7 мкг/мл, альбумина – менее 38 г/л, общего белка – менее 65 г/л или ЩФ менее 120 МЕ/л.

Заключение. Остеосаркопения – это ожидаемое осложнение ПБХ, требующее оценки факторов риска и мероприятий, направленных на их профилактику. Полученные данные нуждаются в дальнейшем изучении и позволят в будущем предложить диетические рекомендации по профилактике и коррекции белково-энергетической недостаточности, использованию продуктов, позволяющих предотвратить недостаточность витамина Е, а также рекомендации по коррекции образа жизни в виде расширения физической активности.

Ключевые слова: недостаточность питания, саркопения, остеопения, остеосаркопения, первичный билиарный холангит

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – хроническое, воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии с характерным иммуноопосредованным поражением желчных протоков и холестазом. При естественном течении приводит к циррозу печени (ЦП), печеночной недостаточности, смерти больного или трансплантации печени [1–3].

ПБХ относится к редким заболеваниям – по различным данным, заболеваемость ПБХ в мире колеблется в пределах 0,3–5,8, а распространенность – 1,9–40,2 на 100 тысяч человек [2–4]. ПБХ преимущественно поражает женщин среднего возраста, и скорость прогрессирования заболевания значительно различается между пациентами. Соотношение женщин и мужчин варьируется, в среднем 10 : 1 [3, 4]. Внедрение в практику урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в целом внесло кардинальные изменения в терапию ПБХ, привело к снижению смертности и частоты трансплантаций печени, существенно улучшило качество и продолжительность жизни пациентов [5]. У больных ПБХ, имеющих биохимический ответ на терапию УДХК после года лечения, продолжительность жизни соответствует популяционной [6].

Однако до сих пор остается недооцененной необходимость определения и коррекции пищевого статуса пациентов с ПБХ. Недостаточность питания, сопутствующая этому заболеванию, ухудшает течение, прогноз и качество жизни больного, отрицательно влияет на исход заболевания и чаще всего распознается только на поздних стадиях. Неблагоприятными исходами течения основного заболевания, связанными с саркопенией, являются инвалидность, когнитивные нарушения, потребность в госпитализации, высокий риск падений и смертность [7–9]. Одним из наиболее часто встречающихся нарушений пищевого статуса при ПБХ является саркопения [1]. Недостаточность питания и саркопения часто связаны с повышенным риском декомпенсации, инфекционных осложнений, являются независимым фактором риска смертности и ухудшения результатов лечения после трансплантации печени [10–12]. Считается, что частота недостаточности питания у этих пациентов увеличивается по мере прогрес-

сирования заболевания. В исследованиях показано, что недостаточность питания встречается при всех формах цирроза [12, 13] от 40 до 100% случаев [13].

Нарушение минеральной плотности костей (МПК) – остеопения и остеопороз – достаточно часто осложняет течение хронических холестатических заболеваний печени, в том числе и ПБХ [14–17]. Менее изучена остеосаркопения (ОСП) и ее особенности при ПБХ. Термин остеосаркопения предложен в 2009 г. геронтологами Нилом Бинкли и Бьорном Бюрингом и обозначает сочетание проявлений саркопении и остеопении: низкотравматические переломы, возникающие при падениях в связи с ослабленностью скелетной мускулатуры [17].

Саркопения и остеопения имеют общие факторы риска и механизмы развития в связи с наличием взаимосвязи между мио- и остеогенезом. Наличие данной связи, а также концепция костно-мышечной единицы предполагают, что нарушение функции одной структурной единицы неизбежно оказывает влияние на другую [17].

Наличие синдрома ОСП значимо ухудшает прогноз и качество жизни пациентов в сравнении с теми, у кого присутствует только изолированный синдром сарко- или остеопении [18–20].

Диагностика ОСП включает в себя оценку нутритивного статуса с целью выявления саркопении, а также оценку МПК.

У пациентов с ПБХ саркопению следует рассматривать как потерю мышечной массы и силы из-за мышечной атрофии, связанной с заболеванием, состоянием питания и с физической активностью [21–23]. Саркопения может считаться установленной при условии снижения мышечной силы в сочетании с потерей мышечной массы и/или функциональной работоспособности [24, 25]. С целью скрининговой оценки риска саркопении используется опросник SARC-f, обладающий высокой специфичностью и доступностью в рутинной амбулаторной практике [24, 26]. Кистевая динамометрия позволяет выявить снижение мышечной силы и указывает на низкую физическую активность пациента [27]. Разработаны нормативные показатели, учитывающие взаимосвязь между индексом массы тела и гендерной принадлежностью. Заключение



о снижении силы сжатия кисти можно сделать при показателе менее 30 кг у мужчин и 20 кг у женщин [27].

Наиболее точными методами оценки мышечной массы являются компьютерная томография и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Однако эти методы дорогостоящи и недостаточно распространены в амбулаторной практике. Наиболее доступным и безопасным для пациента скрининговым методом диагностики саркопении является биоимпедансный анализ состава тела (БИМ), позволяющий оценить количественно различные компоненты состава тела по измеренному электрическому сопротивлению (в том числе жировую и тощую массу тела, массу скелетных мышц, общее содержание воды, содержание вне- и внутриклеточной жидкости и др.). Данный метод характеризуется неинвазивностью, безопасностью и комфортностью для пациента, что позволяет проводить измерения неограниченное количество раз. По точности получаемых результатов биоимпедансометрия хорошо коррелирует с более трудоемкими исследованиями – ДРА, магнитно-резонансной томографией (МРТ) и компьютерной томографией (КТ) [24, 25, 28].

Таким образом, в соответствии с пересмотренными рекомендациями EWGSOP-2 (European Working Group on Sarcopenia for Older People) скрининг саркопении в рутинной практике включает использование опросника SARC-f и метод кистевой динамометрии или тест вставания со стула. Для окончательного подтверждения наличия саркопении достаточно оценить мышечную массу любым из доступных инструментальных методов (ДРА, БИМ, КТ, МРТ, УЗИ) при условии получения показателей ниже пороговых значений [29, 30].

Для диагностики нарушения МПК в настоящее время широко используют ДРА с объективной оценкой минеральной плотности бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. В соответствии с критериями ВОЗ для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет: снижение МПК более чем на 2,5 стандартных отклонения от средней МПК молодых взрослых женщин (МПК Т-критерий менее -2,5) свидетельствует об остеопорозе, снижение МПК от 1 до 2,5 стандартных отклонений ($-2,5 < \text{МПК Т-критерий} < -1$) соответствует остеопении. В других популяционных группах остеопороз диагностируется на основании комплексной оценки данных денситометрии и индивидуальных факторов риска [14, 31].

ОСП отягощает течение ПБХ, ухудшает прогноз заболевания, способствует снижению физической работоспособности, увеличению риска падений и переломов, снижению качества жизни пациентов [35–40]. Это определяет актуальность изучения факторов риска ОСП у пациентов с ПБХ.

Цель исследования – изучить особенности и определить факторы риска ОСП у больных с первичным билиарным холангитом.

Материал и методы

В Московском клиническом научном центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова проведено наблюдательное поперечное исследование с участием 125 пациенток с ПБХ в период с 2022 по 2025 г., включившее анализ клинических и биохимических показателей крови, анализ ауто-

антител АМА-M2 (метод иммуноферментного анализа ИФА), биопсию и гистологическое исследование печени (n = 11), фиброэластометрию печени (аппарат FibroScan 530 Compact), антропометрию (измерение роста, веса, объема талии и бедер), оценку мышечной силы методом кистевой динамометрии, рентгеновскую денситометрию (Healthcare Lunar Prodigy), биоимпедансометрию (БИМ) с помощью биоимпедансного анализатора (МЕДАСС ABC-02), определение концентрации жирорастворимых витаминов А, D, E, а также анкетирование с использованием опросников SARC-f и SF-36.

Критерии включения пациентов в исследование: женский пол; возраст от 35 лет и старше; ПБХ, установленный в соответствии с критериями EASL (European Association for the Study of the Liver) [2]; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в исследование: декомпенсированный цирроз (класс С по Чайлда – Пью); терапия глюкокортикостероидными препаратами; наличие сопутствующих заболеваний печени другой этиологии; заболевания в стадии декомпенсации или обострения; клинически значимое злоупотребление алкоголем (более 20 г этанола в день); психические расстройства; беременность и период лактации.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; любые острые заболевания или состояния; обострения сопутствующих заболеваний, диагностированные во время исследования.

Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Статистическую обработку данных производили с помощью IBM SPSS Statistics v.27.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Всего обследовано 125 пациенток с ПБХ, в исследование включено 97 женщин с ПБХ в возрасте от 35 до 75 лет (M = 61), у 86 (82%) из них выявлены АМА-M2, в остальных случаях диагноз ПБХ подтвержден морфологически. Длительность основного заболевания составила у 52 (53,6%) пациенток менее пяти лет, у 25 (25,8%) – 5–10 лет, у 17 (17,5%) – 10–20 лет и у 3 (3,1%) – свыше 20 лет. Таким образом, в группе исследуемых преобладали пациентки с непродолжительным анамнезом заболевания.

По данным эластометрии печени, у 56% обследованных наблюдался значимый фиброз F3–F4, а у 14,3% пациенток с ПБХ признаков фиброза не отмечалось.

Значимое снижение мышечной силы при кистевой динамометрии выявлено у 22 (22,7%) пациенток. При БИМ снижение индекса тощей массы менее 15 кг/м² определялось у 11,3% обследуемых. У 8 (8,2%) пациенток выявлено критически низкое значение фазового угла (менее 4,4), свидетельствующее о значимых катаболических сдвигах, ассоциированных с течением основного заболевания. При денситометрии у 61,9% больных отмечались нарушения МПК на стадии остеопении или остеопороза.

Диагностику саркопении проводили в соответствии с рекомендациями EWGSOP [28–30, 38], при этом мышечную силу и функции оценивали методом кистевой

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов основной группы (с ПБХ и ОСП) и группы сравнения (с ПБХ, без саркопении и нарушений МПК)

Параметр	Значение параметра	Основная группа	Группа сравнения	Критерии достоверности
		N = 16	N = 31	
Возраст	Годы	68 [57–71]	52 [45–62]	p (Манна – Уитни) = 0,001
Возраст относительно репродуктивности	Репродуктивный	1 (6,25%)	7 (22,6%)	p (F1 -) > 0,05
	Менопауза, постменопауза	15 (93,75%)	24 (77,4%)	
Длительность заболевания	До 5 лет	6 (37,5%)	21 (67,7%)	p (χ^2) = 0,037
	5–10 лет	5 (31,3%)	3 (9,7%)	
	10–20 лет	3 (18,8%)	7 (22,6%)	
	Свыше 20 лет	2 (12,5%)	0 (0,0%)	
АМА-M2+	Да	14 (87,5%)	29 (93,5%)	P (χ^2) = 0,492
Астения	Да	8 (50,0%)	18 (58,1%)	P (χ^2) = 0,599
Зуд	Да	9 (56,3%)	12 (38,7%)	P (χ^2) = 0,253

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, выявленные в исследуемых группах.

динамометрии, а мышечную массу – с применением БИМ состава тела с последующей корректировкой результатов с поправкой на рост или индекс массы тела [39, 40]. На основании комплексной оценки критериев саркопении (снижение мышечной силы по данным кистевой динамометрии, мышечной массы по данным БИМ и мышечной функции согласно результатам опросника SARC-f) данное заболевание было выявлено у 22,7% пациенток с ПБХ, и у 16 (16,5%) пациенток обнаружено сочетание саркопении и остеопороза (ОСП). Проведена сравнительная оценка пациенток с ПБХ и ОСП – основная группа (n=16) и группы сравнения, в которую вошла 31 пациентка с ПБХ без саркопении и нарушений МПК (табл. 1).

Анализ показал, что основная группа представлена пациентками более старшей возрастной категории, медиана возраста составляет 68 лет (p (Манна – Уитни)=0,001). Согласно полученным данным, длительность анамнеза основного заболевания является статистически значимым фактором риска развития ОСП (p (χ^2)=0,037).

Проведено сравнительное определение показателей общего физического благополучия в изучаемых группах с помощью опросника SF-36. Выявлены более низкие значения в основной группе (p (Манна – Уитни) < 0,001), которые позволяют судить о наличии гиподинамии у этой категории пациенток с ПБХ. Показатели общего эмоционального благополучия в обеих группах были ниже ожидаемых значений, при этом в основной группе значимо ниже, чем в группе сравнения. Данные отклонения позволяют судить о снижении качества жизни пациенток с ПБХ, что непосредственно может оказывать влияние на физическую активность и образ жизни, являясь независимым предиктором развития ОСП у больных ПБХ с длительным анамнезом заболевания. Сравнение антропометрических данных пациенток исследуемых групп не выявило статистически значимых различий, что может свидетельствовать об их относительной однородности. У пациенток с ПБХ были определены соматотипы – тип телосложения, определяемый на основании антропометрических измерений (соматотипирования), генотипически обусловленный конституционный тип, характеризующийся уровнем и особенностью

обмена веществ [39]. При сравнении групп пациенток с ПБХ с и без ОСП не получено статистически значимых различий в распределении соматотипов (рис. 1).

В биохимическом анализе крови у пациенток основной группы были выявлены достоверно более низкие концентрации общего белка (p (Манна – Уитни)=0,013) и альбумина сыворотки (p (Манна – Уитни)=0,046) (рис. 2, 3). Данные изменения могут быть обусловлены как нарушением синтетической функции печени, ассоциированным с длительностью и тяжестью основного хронического заболевания печени, так и белково-энергетической недостаточностью, ассоциированной со строгими пищевыми ограничениями или нарушением приема пищи.

У пациенток основной группы выявлены статистически достоверно более низкие показатели холестаза (щелочная фосфатаза (p (Манна – Уитни)=0,026), гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) (p (Манна – Уитни)=0,001)) и цитолiza (аланинаминотрансфераза (АЛТ)) (p (Манна – Уитни)=0,018), что может быть ассоциировано с более длительным анамнезом заболевания и эффективностью терапии УДХК, вследствие чего произошло снижение активности основного заболевания и уровня холестаза. Пациентки из группы сравнения имели менее продолжительный анамнез заболевания и соответственно более короткие сроки терапии УДХК, а также изначально более высокие маркеры холестаза на момент постановки диагноза и инициации терапии УДХК (табл. 2).

Проведен сравнительный анализ содержания жирорастворимых витаминов А, Д, Е в сыворотке крови пациентов с ПБХ. В основной группе обнаружено достоверно более низкое содержание витамина Е, чем в группе сравнения (p (Манна – Уитни)=0,001) (рис. 4). При этом показатели витаминов Д и А статистически значимо не различались между группами.

При биоимпедансометрии были выявлены статистически значимые различия в показателях фазового угла у пациенток двух групп. Более низкие значения фазового угла у пациенток основной группы отражают степень выраженности гиподинамии и катаболических нарушений, ассоциированных как с основным заболеванием печени, так и с особенностями образа жизни данных пациенток, например ограничение физической активно-

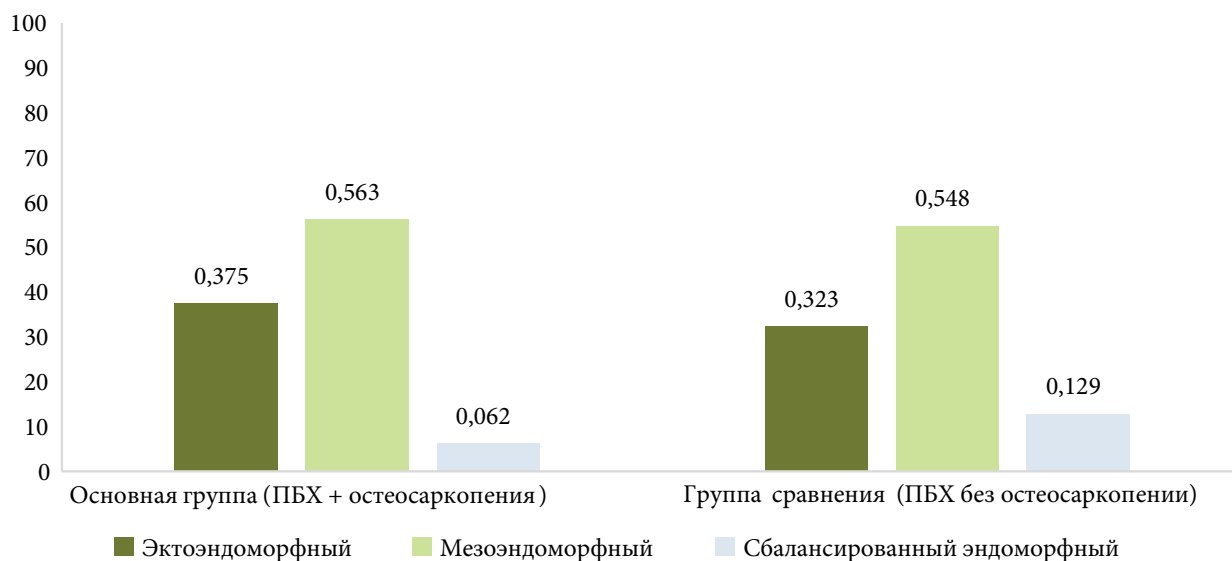


Рис. 1. Соматотипы пациентов основной группы и группы сравнения, % (p (χ^2) = 0,768)

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения

Параметр	Основная группа (n = 16)	Группа сравнения (n = 31)	p (Манна – Уитни)
Гемоглобин, г/дл	121,5 [116,5–131,0]	124,0 [119,0–130,0]	0,621
Абсолютное значение лимфоцитов, 10^9 /л	1,61 [1,00–2,18]	1,85 [0,90–2,26]	0,552
Креатинин, мкмоль/л	67,8 [64,0–76,9]	73,6 [64,4–79,4]	0,670
Альбумин, г/л	35,2 [30,2–38,0]	38,1 [33,7–41,1]	0,046
Трансферрин, мг/дл	262,7 [228,2–293,5]	293,4 [257,4–319,8]	0,121
Общий белок, г/л	65,3 [60,8–69,9]	69,6 [66,0–73,8]	0,013
АЛТ, Ед/л	21,4 [17,2–29,1]	49,3 [20,3–66,6]	0,018
АСТ, Ед/л	34,0 [28,1–40,6]	50,8 [30,2–70,1]	0,072
Билирубин, мкмоль/л	13,8 [9,4–25,4]	16,2 [13,1–27,2]	0,154
Щелочная фосфатаза, Ед/л	105,8 [65,2–150,9]	147,4 [103,2–271,8]	0,026
ГГТП, Ед/л	31,8 [20,3–53,9]	122,0 [35,6–248,6]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,56 [4,47–5,19]	4,85 [4,45–5,13]	0,501
Холестерин, ммоль/л	5,40 [4,65–6,11]	5,84 [4,45–7,10]	0,266
Витамин D, нг/мл	17,5 [11,4–28,7]	25,4 [9,7–33,5]	0,575
Витамин А, нг/мл	8,5 [3,7–15,4]	6,2 [3,5–32,1]	0,884
Витамин Е, мкг/мл	1,1 [0,7–1,7]	3,4 [1,8–8,4]	0,002

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, выявленные в исследуемых группах.

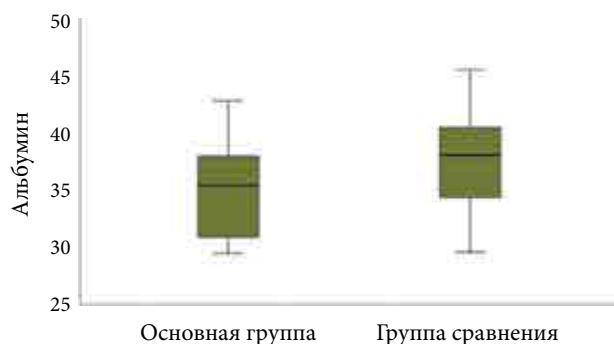


Рис. 2. Значения содержания альбумина сыворотки у пациентов основной группы и группы сравнения, г/л (p (Манна – Уитни) = 0,046)

сти (табл. 3). Согласно ранее проведенному исследованию факторов риска саркопии с участием 174 пациентов с ПБХ, значения фиброэластометрии более 12,8 кПа признаны независимым фактором риска саркопии у пациентов с ПБХ (отношение шансов 4,539, 95%-ный доверительный интервал 1,651–12,478, p = 0,003) [41]. На основании результатов обследования были выявлены и рассчитаны факторы риска развития ОСП у пациентов с ПБХ, такие как возраст, длительность заболевания, количество баллов более 4 по анкете SARC-f, ряд лабораторных показателей (уровень альбумина, общего белка, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТП), индикатор риска катаболических нарушений в организме (фазовый угол), уровень витамина Е, а также показатели общего физического и эмоционального благополучия (согласно опроснику SF-36) (табл. 4).

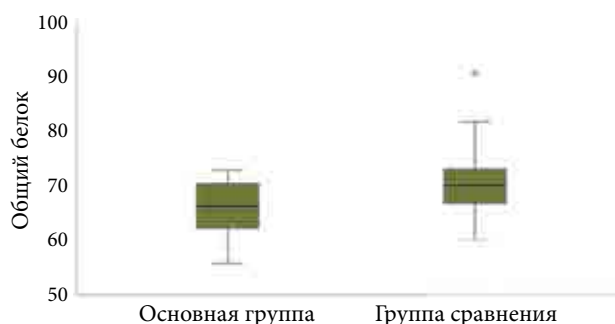


Рис. 3. Значения содержания общего белка сыворотки у пациентов основной группы и группы сравнения, г/л (p (Манна–Уитни) = 0,013)

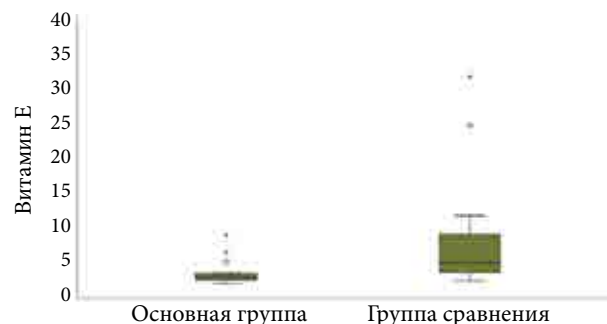


Рис. 4. Значения содержания витамина Е сыворотки у пациентов основной группы и группы сравнения, мкг/мл (p (Манна–Уитни) = 0,002)

Таблица 3. Сравнительная характеристика инструментальных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения

Параметр		Основная группа (n = 16)	Группа сравнения (n = 31)	Критерии достоверности
Фиброэластометрия печени				
Фиброз	F0	2 (12,5%)	8 (25,8%)	p (χ²) = 0,128
	F1-2	6 (37,5%)	4 (12,9%)	
	F3-4	8 (50,0%)	19 (61,3%)	
Биоимпедансометрия				
Фазовый угол		5,2 [4,6–5,7]	6,2 [4,8–6,5]	p (Манна–Уитни) = 0,036
Снижение индекса тошей массы менее 15 кг/м²		5 (31,3%)	5 (16,1%)	p (γ²) = 0,239

Таблица 4. Оценка риска развития ОСП у пациентов с ПБХ

Критерий	Сравнение основной группы и группы сравнения, p (χ^2)	Относительный риск (ОР)
Возраст больше 68 лет	< 0,001	4,2
Длительность заболевания менее 5 лет	0,047	0,4*
Альбумин менее 38 г/л	0,040	2,2
Общий белок менее 65 г/л	0,029	2,4
АЛТ менее 35,3 МЕ/л	0,005	4,8
ЩФ менее 120 МЕ/л	0,038	2,0
ГГТП менее 110 МЕ/л	0,002	8,5
Фазовый угол менее 5,7 (град)	0,030	2,5
Значение опросника SARC-f более 4 баллов	< 0,001	26,5
Уровень витамина Е менее 1,7 мкг/мл	0,001	4,4
Показатель общего физического благополучия менее 32 баллов	< 0,001	4,9
Показатель общего эмоционального благополучия менее 33 баллов	0,040	2,3

* Вероятность того, что ОСП не разовьется при длительности основного заболевания менее пяти лет, равна 1,6.

Согласно нашим данным, наиболее значимыми факторами риска развития ОСП у пациенток с ПБХ оказались следующие: суммарный балл в опроснике SARC-f ≥ 4 (повышение риска в 26,5 раза); ГГТП менее 110 (повышение риска в 8,5 раза); показатель общего физического благополучия менее 32 баллов по анкете SF-36 (повышение риска в 4,9 раза). Относительный риск развития ОСП значимо возрастает у пациенток в возрасте старше 68 лет (p (χ^2) < 0,001; ОР = 4,2).

Также ассоциированы с повышенным риском развития ОСП при ПБХ изменения лабораторных показателей: снижение концентрации АЛТ менее 35,3 МЕ/л увеличивает риск развития ОСП в 4,8 раза, уровень витамина Е менее

1,7 мкг/мл – в 4,4 раза. Снижение содержания альбумина менее 38 г/л, общего белка менее 65 г/л или ЩФ менее 120 МЕ/л увеличивает риск развития ОСП в 2–2,4 раза, что сравнимо с влиянием значения фазового угла менее 5,7 (ОР = 2,5) и снижения уровня эмоционального благополучия менее 33 по опроснику SF-36 (ОР = 2,3).

Обсуждение

Остеопороз и саркопения – два взаимосвязанных состояния, которые имеют общие факторы риска. При их сочетании возрастает вероятность развития таких тяжелых последствий, как падения, переломы, выраженная астения, что может приводить к значительным личным



и социально-экономическим потерям. ОСП следует рассматривать как единую нозологическую форму, для которой требуются своевременная диагностика, профилактика и лечение.

Проведенное нами исследование – первая в России работа, посвященная изучению особенностей и определению факторов риска ОСП у пациенток с ПБХ. В настоящее время доказана причинно-следственная связь между ПБХ и нарушением МПК, которая не зависит от индекса массы тела, уровня кальция, триглицеридов и некоторых половых гормонов [32].

Показано, что само по себе нарушение МПК уже приводит к снижению мышечной массы, силы и функциональным мышечным нарушениям, когда развивается и прогрессирует саркопения [15–17]. Благодаря достижениям в лечении ПБХ средний возраст пациентов на данный момент, по нашим данным, составляет около 60 лет, а предполагаемая продолжительность жизни должна соответствовать общероссийской, в связи с чем ОСП в дальнейшем будет усугубляться в результате процессов старения.

Данное исследование показало, что медиана возраста для пациенток с ПБХ, осложненным ОСП, составляет 68 лет, а без остеопении – 52 года. По недавно опубликованным данным китайских исследователей ОСП была выявлена у 22% пациенток с ПБХ. В нашем исследовании эта цифра ниже – 16,5%, что, возможно, обусловлено тем, что в работу не были включены крайне тяжелые пациенты с декомпенсированным циррозом печени в исходе ПБХ.

Анализ полученных данных показал, что анкетирование пациенток с ПБХ с помощью анкет SARC-f и SF-36 позволяет получить важную информацию о рисках развития ОСП и должно являться обязательной частью скринингового обследования. Применение опросника SARC-f демонстрирует, что суммарный балл свыше 4 повышает риск развития ОСП в 26,5 раза, а при пониженном уровне физического благополучия, по опроснику SF-36 при суммарных баллах ниже 32, риск ОСП возрастает в 4,9 раза, в то время как снижение уровня эмоционального благополучия ниже 33 баллов повышает риск ОСП в 2,3 раза. Опросник SF-36 отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности, на которые может оказывать влияние состояние здоровья. Более низкие показатели, полученные при анкетировании пациенток с ПБХ с ОСП, свидетельствуют о значимом влиянии основного заболевания на качество жизни, в том числе и на физическое благополучие.

В стандартном биохимическом анализе крови особое внимание должно уделяться таким показателям, как снижение уровня ГГТП, АЛТ и ЩФ, а также общего белка и альбумина. Последние показатели, наряду со снижением значения фазового угла, отражают повышенный риск катаболических нарушений и гиподинамии.

Среди факторов риска остеопении выделяют снижение уровня жирорастворимых витаминов [42]. В нашей работе достоверных различий в содержании витаминов D и A у больных ПБХ с ОСП и без нее получить не удалось, что, очевидно, связано с тем, что практически всем пациентам с ПБХ проводили профилактику остеопороза – назначали препараты витамина D и кальция. Интерес вызывает снижение уровня витамина E в группе пациентов с ОСП. Оказалось, что при ПБХ содержание жирорастворимого витамина E (токоферола) в крови менее 1,7 мкг/мл повышает риск развития ОСП в 4,4 раза. По данным публикаций [42, 43], недостаточность витамина E может приводить к слабости, вызывать астению. До настоящего времени изучение возможной ассоциации снижения уровня витамина E в патогенезе остеопении, саркопии и ОСП не проводилось.

Следует признать, что данное исследование имеет некоторые ограничения: во-первых, небольшой размер выборки, обусловленный редкостью изучаемой патологии; во-вторых, в исследование не были включены пациентки с декомпенсированным циррозом печени и наличием асцита, что обусловлено погрешностями измерений при БИМ для этой категории больных ПБХ.

Таким образом, определены факторы риска ОСП у пациенток с ПБХ. Необходимы дальнейшие исследования, формирование алгоритма скрининга факторов-предикторов ОСП у пациентов с ПБХ, доступного для использования в амбулаторной практике, поиск возможностей их модификации, что позволит значительно повлиять на качество и продолжительность жизни больных ПБХ [44–47].

Проблема диагностики, профилактики и лечения ОСП требует дальнейших исследований. Полученные данные позволяют в дальнейшем предложить диетические рекомендации по предотвращению и коррекции белково-энергетической недостаточности, разработки рекомендаций по введению в рацион больных ПБХ продуктов, позволяющих предотвратить недостаточность витамина E, а также рекомендации по коррекции образа жизни в виде расширения физической активности. ●

Литература

1. Тимощенко А.В., Винницкая Е.В., Кузьмина Т.Н. Что мы знаем о пищевом статусе пациента с первичным билиарным холангитом? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 54–63.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis / European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2017; 67 (10): 145–172.
3. Zhao Y., Yin Z., Du H., et al. The latest research trends in primary biliary cholangitis: a bibliometric analysis. Clin. Exp. Med. 2022; 23 (2): 347–355.
4. Dahlqvist G., Gaouar G., Carrat F., et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology. 2017; 65: 152–163.
5. Shi J., Wu C., Lin Y., et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (7): 1529–1538.



6. Pares A.A., Caballeria L., Rodes J., et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J. Hepatol.* 2000; 32 (4): 561–566.
7. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Современные рекомендации по диагностике саркопении. *Клиническая медицина.* 2023; 101 (4–5): 198–207.
8. Perera S., Patel K.V., Rosano C., et al. Gait speed predicts incident disability: a pooled analysis. *Gerona.* 2016; 71: 63–71.
9. Studenski S., Perera S., Patel K., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011; 305: 50–58.
10. Puri P., Dhiman R.K., Taneja S., et al. Nutrition in chronic liver disease: consensus statement of the indian national association for study of the liver. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2021; 11 (1): 97–143.
11. Маев И.В., Решетняк В.И. Патофизиология трофологических нарушений при первичном билиарном холангите. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 46–61.
12. Гавриленко Д.И., Гавриленко Т.Е., Родина Е.В. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 1: Методы диагностики нутритивных нарушений. *Вестник ВГМУ.* 2023; 22 (1): 19–30.
13. Nishiguchi Sh., Hino K., Moriya K., et al. Assessment criteria for sarcopenia in liver disease (first edition): Report from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the Japan Society of Hepatology. *Kanzo.* 2016; 57 (12): 623–633.
14. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017; 63 (6): 392–426.
15. Binkley N., Buehring B. Beyond FRAX®: it's time to consider "Sarco-Osteopenia". *J. Clin. Dent.* 2009; 12 (4): 413–416.
16. Huo Y., Suriyaarachchi P., Gomez F., et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015; 16 (4): 290–295.
17. Якушевская О.В., Юренина С.В., Комедина В.И. Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопении. *Медицинский совет.* 2022; 16 (6): 116–121.
18. Saeki C., Oikawa T., Kanai T., et al. Relationship between osteoporosis, sarcopenia, vertebral fracture, and osteosarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 33: 731–737.
19. Pugliese N., Arcari I., Aghemo A., et al. Osteosarcopenia in autoimmune cholestatic liver diseases: causes, management, and challenges. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (14): 1430–1443.
20. Yang J., Jiang S., Fan Q., et al. Prevalence and effect on prognosis of sarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Front. Med.* 2024; 11: 1346165.
21. Меньшикова Т.Б., Жукова Е.В., Эристева М.М. Саркопении – новая нозология в оценке статуса опорно-двигательного аппарата и фактор риска развития первичного остеоартроза. *Курортная медицина.* 2013; 4: 87–90.
22. Богат С.В. Распространенность саркопении у пациентов старших возрастных групп. *Геронтология.* 2014; 3 (2): 305–310.
23. Островская А.С., Маевская М.В. Саркопении и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет.* 2023; 18: 35–42.
24. Bahat G., Tufan A., Tufan F., et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2016; 35 (6): 1557–1563.
25. Плещев И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбо А.Н. Саркопении: современные подходы к диагностике и реабилитации. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 1. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31443>.
26. Woo J., Leung J., Morley J. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *JAMDA.* 2014; 15 (9): 630–634.
27. Decostre V., Canal A., Ollivier G., et al. Wrist flexion and extension torques measured by highly sensitive dynamometer in healthy subjects from 5 to 80 years. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16 (1): 4.
28. Фомина Н.В., Уткина Е.В. Современные методы диагностики саркопении. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022; (5): 12–23.
29. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31.
30. Bauer J., Morley J.E., Schols A., et al. Sarcopenia: A time for action. An SCWD position paper. *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2019; 10 (5): 956–961.
31. Fracture Risk Assessment Tool. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>.
32. Yang J., Jiang S., Fan Q., et al. Prevalence and effect on prognosis of sarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Front. Med.* 2024; 11: 1346165.
33. Isaia G., Di Stefano M., Roggia C., et al. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum (Genova).* 1998; 8 (1): 28–38.
34. Goel V., Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop. Gastroenterol.* 2010; 31 (1): 82–86.
35. Seki A., Ikeda F., Miyatake H., et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (9): 1611–1616.
36. Parés A., Gualabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 63–70.
37. Danford C.J., Trivedi H.D., Papamichael K., et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (31): 3513–3520.
38. Наумов А.В., Деменок Д.В., Онучина Ю.С. и др. Инструментальная диагностика остеосаркопении в схемах и таблицах. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 3 (7): 350–356.
39. Николаев Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. Под ред. Д.В. Николаева, С.П. Щелыкалиной. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016.
40. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Bioimpedance analysis of body composition and phase angle for the diagnosis of sarcopenia and frailty (literature review). *Adv. Gerontol.* 2022; 35 (2): 294–301. [Article in Russian].



41. Santangeli E., Abbati C., Chen R., et al. Pathophysiological-based nutritional interventions in cirrhotic patients with sarcopenic obesity: a state-of-the-art narrative review. *Nutrients*. 2024; 16 (3): 427.
42. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T., Lindor K.D. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2745–2750.
43. Bartali B., Frongillo E.A., Guralnik J.M., et al. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA*. 2008; 299: 308–315.
44. Wariaghli G., Allali F., El Maghraoui A., Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1397–1401.
45. Lopez-Larramona G., Lucendo A., Gonzalez-Castillo S., et al. Hepatic osteodystrophy: an important matter for consideration in chronic liver disease. *World J. Hepatol.* 2011; 3 (12): 300–307.
46. Wu Y., Qian Q., Liu Q., et al. Osteoporosis and primary biliary cholangitis: a trans-ethnic mendelian randomization analysis. *Clin. Rev. All. Immunol.* 2024; 66 (2): 138–148.
47. Ji W., Pan B., Chen X., et al. Mendelian randomization studies of risk and protective factors for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 15: 1486188.

Osteosarcopenia in Women with Primary Biliary Cholangitis

A.V. Timoshchenko¹, E.V. Vinnitskaya, PhD¹, A.S. Dorofeev¹, E.M. Desyatskova², E.A. Nikitina, PhD^{3,4,5}, T.N. Kuzmina, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow

⁴ Scientific and Practical Center of Child Psychoneurology, Moscow

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

Contact person: Anastasia V. Timoshchenko, Dr.Timoshchenko@yandex.by

The aim of the study: to study the characteristics and determine the risk factors of osteosarcopenia (OSP) in patients with primary biliary cholangitis (PBC).

Material and methods. An observational cross-sectional study was conducted with the participation of 97 patients with PBC in the period from 2022 to 2025 at the A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Department of Health of the City of Moscow. It included a general clinical examination, SARC-f and SF-36 questionnaires, anthropometric measurements to determine the somatotype, biochemical blood analysis, AMA-M2 autoantibodies (ELISA method), determination of the concentration of fat-soluble vitamins A, D, E, biopsy and histological examination of the liver ($n = 11$), as well as liver fibroelastometry (FibroScan 530 Compact device), assessment of muscle strength using the hand dynamometry method, densitometry (Healthcare Lunar Prodigy), bioimpedance analysis (BIA) (MEDASS ABC-02 bioimpedance analyzer). Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics v.27.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. A total of 125 patients with PBC were examined, of which 97 were women aged 35 to 75 years ($M = 61$ years) were included in the study. AMA-M2 was detected in 86 of them (82%), in the remaining cases the diagnosis of PBC was confirmed morphologically. Osteosarcopenia was detected in 16.5% of all the patients. Two groups were formed: the main group included patients with PBC and OSP, the control group included patients with PBC without OSP, BMD disorders and sarcopenia. Comparative analysis showed that in the main group, older patients ($M = 68$ years [57–71] ($p = 0.001$)) had a longer history of the disease, lower values of total protein ($p = 0.013$) and serum albumin ($p = 0.046$). Lower values of the phase angle in BIA in the main group reflect the degree and greater severity of physical inactivity and catabolic disorders (5.2 [4.6–5.7] ($p = 0.036$)). Physical inactivity in the main group is judged by lower values of general physical well-being indicators according to the SF-36 questionnaire ($p < 0.001$) and lower levels of vitamin E in the blood ($p = 0.002$). At the same time, the levels of vitamins D and A did not differ statistically significantly between the groups. The most significant risk factors in patients with PBC were the total score in the SARC-f questionnaire ≥ 4 , GGT less than 110 and a general physical well-being score of less than 32 points on the SF-36 questionnaire. The relative risk of developing osteosarcopenia significantly increases in patients over 68 years of age ($p (\chi^2) < 0.001$, OR = 4.2). Changes in laboratory parameters are also associated with an increased risk of developing OSP in PBC: a decrease in the concentration of ALT less than 35.3 IU/l, vitamin E less than 1.7 $\mu\text{g/ml}$, albumin less than 38 g/l, total protein less than 65 g/l or alkaline phosphatase less than 120 IU/l.

Conclusion. Osteosarcopenia is an expected complication of PBC, requiring an assessment of risk factors and measures aimed at their prevention. The data obtained require further study and will allow in the future to offer dietary recommendations for the prevention and correction of protein-energy malnutrition, the use of products that can prevent vitamin E deficiency, as well as recommendations for lifestyle correction in the form of an expanded physical activity.

Keywords: malnutrition, sarcopenia, osteopenia, osteosarcopenia, primary biliary cholangitis

IX Междисциплинарная научная
конференция Московского региона

17-18 февраля 2026 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*

Место проведения:

Москва, Ленинградский просп., д. 37,
корп. 9, AZIMUT Отель Аэростар
Сайт трансляции: gastromedforum.ru



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



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

² Московский
областной клинический
противотуберкулезный
диспансер

Мужской пол как неблагоприятный фенотип аутоиммунного гепатита

Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Е.Н. Александрова, д.м.н.¹,
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, К.Г. Салиев, к.м.н.¹, А.С. Дорофеев¹,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н.¹, Е.М. Десяцкова²

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. и др. Мужской пол как неблагоприятный фенотип аутоиммунного гепатита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-32-40

Многофакторность иммунопатогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) с широким спектром клинической картины в гендерных и различных возрастных группах предопределяет неоднородность субтипов и особых форм АИГ, что создает сложности для своевременной диагностики, уменьшает шансы на успех терапии и мотивирует на глубокое изучение клинических фенотипов заболевания. АИГ встречается преимущественно у женщин и работы по изучению особенностей АИГ у мужчин немногочисленны.

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы АИГ у мужчин на основании анализа клинических, иммунологических и гистологических маркеров АИГ с выделением фенотипа АИГ у мужчин.

Материал и методы. В наблюдательном когортном проспективном с элементами ретроспективного исследовании приняли участие 259 пациентов с АИГ, в том числе 53 (20,5%) мужчины. Методы исследования включали клинические данные, результаты стандартных лабораторных, иммунологических (иммуноглобулин G (IgG) и профиль аутоантител) и гистологических методов, а также проверки на гены риска аллелей HLA. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Оценивали ответ на ИСТ, динамику фиброза печени, особенности течения клинических исходов у пациентов мужчин с АИГ. На основании анализа полученных результатов определены благоприятные и неблагоприятные факторы течения и исхода АИГ у мужчин.

Результаты. Мужчины с АИГ чаще имели цирроз печени (ЦП) при постановке диагноза, чем женщины – 43,3 и 27,7% соответственно, $p=0,049$. Среди пациентов мужчины позже и реже достигали полного биохимического ответа (ПБО) на терапию, чем женщины ($p<0,001$). Вероятность достижения ПБО у женщин в 2,5 раза выше в однофакторном анализе – отношение рисков (ОР) 2,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,54 ($p<0,001$) и в 2,3 раза в многофакторном – ОР 2,26; 95% ДИ 1,58–3,25 ($p<0,001$). У мужчин по сравнению с женщинами чаще отмечалось прогрессирование портальной гипертензии при ЦП – 52 и 34% ($p=0,012$); прогрессирование фиброза печени до тяжелого (F3–4 по METAVIR) – 52,8 и 6,8% ($p=0,020$); развитие перекрестного синдрома – 24,5 и 7,3% ($p=0,041$); развитие рецидива после отмены ИСТ – 64,1 и 41,2% ($p=0,050$); развитие гепатоцеллюлярной карциномы – 5,7 и 0,5% ($p=0,006$).

Заключение. Модификатором тяжести АИГ (более тяжелое течение и неблагоприятные исходы) у пациентов с АИГ является мужской пол. Выделение фенотипа АИГ у мужчин позволит использовать более персонализированный подход к наблюдению и выбору оптимальной ИСТ для пациентов мужчин с АИГ с целью улучшения исходов заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, клинический фенотип, мужской пол, иммуносупрессивная терапия, цирроз печени, рецидивы, исходы



Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – иммуноопосредованное многофакторное заболевание печени с хроническим гепатоцеллюлярным повреждением, развивающееся у лиц преимущественно женского пола с генетической предрасположенностью и aberrантным иммунным ответом под влиянием факторов окружающей среды, с широким спектром клинической картины, профилем аутоантител (АТ), гистологических признаков и прогрессирующее в отсутствии лечения [1–3].

Отсутствие высокоспецифичных диагностических признаков, их вариабельность в гендерных и различных возрастных группах, наличие особых форм и субтипов АИГ могут создавать сложности для своевременной диагностики и выбора более оптимизированных схем терапии, что обуславливает необходимость тщательного анализа различных фенотипов заболевания. Понятие фенотипа имеет основополагающее значение для анализа биологических систем и болезней человека, поэтому описание и сравнение фенотипов пациентов и заболеваний имеет давнюю традицию, выходящую за рамки возникновения академических дисциплин [4].

Фенотип заболевания характеризует наблюдаемые проявления конкретной нозологии, охватывая один признак или комбинацию признаков заболевания, которые определяют различия между людьми с конкретным заболеванием. Эти признаки должны быть связаны с клинически значимыми результатами, такими как симптомы течения болезни, обострения, реакция на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смертность [5].

Известно, что женский пол является фактором риска аутоиммунных нарушений для всех аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [6] и явным фактором риска развития АИГ: во всех популяциях 3/4 пациентов с АИГ составляют женщины [7].

Гены, связанные с функциями иммунной системы, кодируются на половых хромосомах X и Y [8], и половой диморфизм очевиден у пациентов с АИГ: пациенты мужского пола чаще характеризуются повышенной экспрессией *HLA-DR3*, тогда как экспрессия *HLA-DR4* чаще повышена у женщин с АИГ [9].

Женское гендерно-зависимое преобладание в аутоиммунитете зависит не только от X-хромосомы, но и от широкого спектра влияния половых гормонов на иммунную систему и органы-мишени [8].

Наличие женского пола используется в качестве значимого предиктора АИГ в пересмотренных диагностических балльных критериях [10].

Имеются данные немногочисленных исследований, в которых рассматривали пол пациента с АИГ как вероятный прогностический фактор. Доказательства основывались на ретроспективных когортных небольших исследованиях с противоречивыми результатами относительно пола [11, 12], на основании которых были сделаны заключения, что не существует определенного соответ-

ствующего прогностического фактора, связанного с полом.

Мужской пол сам по себе может выступать как модификатор тяжести заболевания при различных аутоиммунных состояниях: гендерные различия определяют иммунные механизмы печени, развитие АИЗ печени и отражаются на эпидемиологии и клинических фенотипах заболеваний [13].

Большой опыт в распознавании фенотипа АИГ в целом, а также в различных клинических ситуациях помогает определять типичные характеристики АИГ в конкретных группах пациентов, выделять предикторы неблагоприятных исходов и прогнозировать их для создания оптимизированного и персонализированного подхода в выборе схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с целью улучшения прогноза заболевания.

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы АИГ у мужчин на основании анализа клинических, иммунологических и гистологических маркеров АИГ с выделением фенотипа АИГ у мужчин.

Материал и методы

В наблюдательном когортном проспективном исследовании с элементами ретроспективного анализа данных приняли участие 259 пациентов с верифицированным диагнозом АИГ. Ретроспективно был включен в исследование 61 пациент, в том числе когорты пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте ($n = 35$), диагноз АИГ и начало терапии были зафиксированы в медицинской документации, которая имела все необходимые данные, подтверждающие диагноз АИГ, а также клиничко-лабораторные показатели в динамике, позволяющие оценить первоначальный ответ на ИСТ и дальнейшее течение заболевания.

Критерии включения в исследование: пациенты женского и мужского пола в возрасте ≥ 18 лет; установленный диагноз АИГ (согласно упрощенной и пересмотренной диагностической балльной системе оценки АИГ, утвержденной международной рабочей группой по изучению АИГ); наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты без достаточного объема данных обязательных исследований для постановки диагноза; перекрестный синдром АИГ и первичный билиарный холангит (ПБХ) или АИГ и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) на этапе постановки диагноза; активный вирусный гепатит; декомпенсированный цирроз печени (класс С по Чайлд – Пью) в исходе возможного АИГ; наличие клинически значимого тяжелого заболевания, затрудняющего участие пациента в исследовании; клинически значимое употребление алкоголя (более 20 и 30 г этанола в сутки для женщин и мужчин соответственно).

В таблице 1 представлена общая характеристика всех пациентов с АИГ. Женщины в исследовании

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 259), абс. (%)

Параметр	Значение
Пол	
■ муж.	53 (20,5)
■ жен.	206 (79,5)
Возраст на момент постановки диагноза, лет (Me)	46,1 (2–78)
Возрастная группа (по ВОЗ) на момент постановки диагноза	
■ менее 18 лет	35 (13,5)
■ 18–44 года	87 (33,6)
■ 45–59 лет	81 (31,3)
■ 60 лет и старше	56 (21,6)
ИМТ (Me), кг/м ²	24,1 (15–46)
Время до обращения (Me), мес.	1,4 (0–181)
Время до установления диагноза (Me), мес.	1,8 (0–186)
Время наблюдения (Me), мес.	55,4 (35–266)
Острый тяжелый АИГ	11 (4,3)
Бессимптомный АИГ	52 (20,1)
Субклинический АИГ	83 (32,0)
Манифестный АИГ (с желтушным синдромом)	113 (43,6)
Серопозитивный (наличие АТ) АИГ	247 (95,4)
Серонегативный (отсутствие АТ) АИГ	12 (4,6)
Нормальный уровень IgG (≤ 16 г/л) на момент постановки диагноза	49 (19,0)
Внепеченочные иммуопосредованные заболевания	121 (46,7)
Сопутствующие заболевания	142 (54,8)
Наличие генов риска HLA	126 (79,7)
Цирроз печени на момент постановки диагноза	80 (30,9)
Стадия фиброза, F по METAVIR (по данным биопсии печени)	
■ нет фиброза – 0	9 (3,6)
■ слабовыраженный фиброз – 1	53 (21,2)
■ умеренный фиброз – 2	39 (15,6)
■ тяжелый фиброз – 3	83 (33,2)
■ цирроз – 4	66 (26,4)
Гистологическая активность, ИГА по Knodell (по данным биопсии печени)	
■ низкая (1–3)	0 (0,0)
■ слабовыраженная (4–8)	101 (40,4)
■ умеренная (9–12)	121 (48,4)
■ высокая (13–18)	28 (11,2)
Диагноз АИГ, установленный на основании упрощенных или пересмотренных (расширенных) диагностических критериев балльной системы оценки АИГ, IAING (2008 и 1999 гг.)	
■ определенный	211 (81,5)
■ вероятный	48 (18,5)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИГА – индекс гистологической активности; IAING – международная группа по изучению АИГ.

составили преимущественное большинство: 206 из 259 участников (79,5%), доля мужчин с АИГ составила 20,5%. Общая медиана (Me) возраста дебюта заболевания – 46 (2–78) лет отражает средний возраст пациентов по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ме общего времени наблюдения за пациентами от начала терапии составила 4,6 года, минимально – 3 года, максимально – 22 года.

Методы исследования включали данные объективного осмотра пациентов, анализ анамнеза заболевания, стандартные лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, коагулограмма; иммунологический: IgG и профиль АТ), гистологические признаки по результатам первичной и повторной биопсии печени с оценкой стадии фиброза печени (ФП) по METAVIR и индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell, генетическое исследование (определение генов риска АИГ на основании секвенирования аллелей HLA).

Диагноз АИГ устанавливали на основании анализа исходных показателей (клинических, лабораторных, иммунологических и гистологических) с помощью упрощенных диагностических критериев балльной системы оценки от 2008 г. [14], расширенных пересмотренных критериев от 1999 г., рекомендуемых Международной рабочей группой по АИГ (IAING) [10], с учетом обновленных данных по методам определения АТ и их титра [15], а также гистологических критериев 2022 г. [16].

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исходно и в динамике на фоне ИСТ транзитную эластографию (ТЭГ) печени для определения эластичности ткани печени и соответствующей ей стадии ФП (F), при необходимости – ЭГДС и колоноскопию. Все пациенты получали ИСТ по схемам, утвержденным экспертами клинических рекомендаций по диагностике АИГ [1–3, 17]. Всем пациентам проводили оценку эффективности ИСТ на основании исследования динамики лабораторных и иммунологических маркеров, развития нежелательных явлений с коррекцией при необходимости. Согласно рекомендациям специалистов по изучению АИГ, первую оценку ответа на терапию проводили через четыре недели от начала терапии и в случае снижения трансаминаз менее чем на 50% классифицировали как отсутствие ответа на ИСТ. Основную точку ответа на терапию оценивали через шесть месяцев как полный биохимический ответ (ПБО) или недостаточный ответ [17, 18]. Дальнейшие точки динамики ответа на ИСТ рассматривали через 12 и 24 месяца от начала терапии. Особенности течения заболевания анализировали на фоне ИСТ: проводили оценку динамики ФП, гистологической активности, определяли наличие ремиссии заболевания, а также наличие рецидива после отмены ИСТ.

Неблагоприятным течением заболевания считали следующие варианты: несвоевременное достижение ПБО через шесть месяцев от начала ИСТ или если пациенты достигли, но не удерживали ПБО в течение двух лет ИСТ; развитие рецидива после отмены терапии; развитие перекрестного синдрома (ПС); прогрессирование ФП на фоне ИСТ; декомпенсация заболевания



(кровотечение из варикозно-расширенных вен, асцит и др. критерии декомпенсированного цирроза печени (ЦП)) [17, 18]. Неблагоприятные исходы оценивали в случае смерти, трансплантации печени, развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [18].

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета R 4.4 (США). Для описания данных были использованы методы описательной статистики: данные представлены посредством медианы (Me) с диапазоном по минимальным и максимальным значениям или интерквартильными значениями. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна – Уитни, для оценки общей выживаемости – метод Каплана – Мейера, для сравнения кривых – логранговый тест. Анализ прогностических факторов неблагоприятных клинических исходов в бессобытийном анализе проводили с использованием модели регрессии Кокса, в которой для каждой независимой переменной была выбрана опорная группа в качестве группы сравнения для вычисления относительных рисков (ОР) с 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ). Для определения наиболее значимых параметров, имеющих значение для формирования фенотипа, проводили статистический анализ данных в программе IBM SPSS Statistics v.27.0 (США) и MedCalc Software Ltd v.23.2.1 (Бельгия), использовали дисперсионный анализ с расчетом двустороннего точного критерия Фишера (ДТКФ). Наибольший вклад вносят признаки с большим значением ДТКФ, показывающем величину дисперсии и силу влияния признаков при определяемом фенотипе АИГ. Порог статистической значимости p -value во всех тестах был принят 0,05.

Результаты

В результате анализа пациентов по полу определили, что мужчины с АИГ составили 20,5% (53 из 259 человек) от всех пациентов, соотношение женщин и мужчин – 3,9 : 1. Были изучены исходные характеристики, а также их динамика на фоне терапии и последующего наблюдения в двух группах пациентов с АИГ: у мужчин и у женщин. В таблице 2 представлены только статистически значимые показатели. Медиана (Me) возраста дебюта заболевания у мужчин составила 35,2 года с диапазоном 2–70 лет, у женщин – 47,0 лет с диапазоном 10–78 лет ($p = 0,020$). Длительность наблюдения в исследовании мужчин и женщин от момента постановки диагноза значимо не отличались: у мужчин Me составила 69,6 месяца с диапазоном 35–266 месяцев, у женщин – 53,2 месяца с диапазоном 37–247 месяцев ($p = 0,26$). ЦП на момент постановки диагноза у мужчин определяли в 43,3% случаев, у женщин – в 27,7%, $p = 0,048$.

Дополнительно проведен дисперсионный анализ статистически значимых признаков с расчетом ДТКФ. Данные представлены в табл. 3.

На основании проведенного анализа мы определили наиболее характерные признаки АИГ, по которым пациенты мужчины отличались от пациенток женщин с АИГ, и выделили фенотип АИГ у мужчин.

Пациенты мужчины на момент дебюта заболевания имели более молодой возраст (Me = 35 лет) в сравнении с женщинами (Me = 47 лет). Дебют у мужчин чаще наблюдался в детском возрасте: 32,1% в сравнении с 8,7% у женщин, реже в пожилом – 17,0 и 22,8% соответственно, при этом у мужчин и женщин АИГ одинаково часто встречался в молодом и среднем возрасте. По исходным лабораторным показателям пациенты мужчины не отличались от пациенток, за исключением показателей общего билирубина, ГГТП и гемоглобина, медианы которых были выше, а также тромбоцитов, медианы которых ниже, что, вероятно, связано с более частой встречаемостью ЦП у мужчин на момент установления диагноза – 43,3 и 27,7% соответственно. Сопутствующие заболевания на момент постановки диагноза встречались у мужчин в 34% случаев, у женщин – почти в два раза чаще; мужчины реже имели избыточный вес и ожирение, чем женщины, – 1,8 и 21,4% соответственно; у мужчин не было выявлено ни одного случая неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Пациенты мужского пола отличались по спектру внепеченочных иммуноопосредованных заболеваний: реже имели АИЗ – 18,8% в сравнении с 35,7% у женского пола; не имели аутоиммунного тиреоидита и ревматологических заболеваний. При этом у мужчин значимо чаще выявляли язвенный колит (13,2% в сравнении с 1,5% у женщин) и некоторые другие аутовоспалительные заболевания (псориаз, витилиго) – 26,4% в сравнении с 9,2% у женщин. Пациенты мужского пола имели значимые различия по спектру и частоте выявляемых АТ: у них гораздо реже выявляли АТ к SMA (26,9 и 56,6%), значимо чаще – АТ к LKM1 (18,9 и 6,3%) и pANCA (39,6 и 13,6%).

В гистологической картине у мужчин отмечались несколько чаще неспецифические признаки поражения желчных протоков (недеструктивные изменения желчных протоков): 39,6% в сравнении с 21,8% у женщин при отсутствии на тот момент признаков ПС. У 13 (24,5%) пациентов мужского пола в процессе наблюдения диагностирован ПС (АИГ с признаками ПСХ) в сравнении с 7,3% случаев у пациентов женского пола, у которых наблюдался ПС (АИГ с признаками ПБХ). Ме времени от установления диагноза АИГ до появления признаков ПС составила 49,5 месяца с диапазоном 22–130 месяцев. Таким образом, прогрессирование заболевания и неблагоприятное течение у мужчин с АИГ отмечались чаще, чем у женщин.

Анализ ответа на ИСТ показал, что мужчины и женщины имели отличительные особенности ДТКФ = 30,808 ($p < 0,0001$): наблюдались значимые различия по частоте и времени достижения раннего и ПБО (рис. 1 и 2). Женщины чаще и быстрее



Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с АИГ в зависимости от пола

Характеристика	Мужчины (n = 53)	Женщины (n = 206)	p < 0,05
Возраст, Ме	35,2 (2–70)	47,0 (10–78)	0,020
Возрастная группа (по ВОЗ), абс. (%)	–	–	0,002
■ менее 18 лет	17 (32,1)	18 (8,7)	
■ 18–44 года	14 (26,4)	73 (35,4)	
■ 45–59 лет	13 (24,5)	68 (33,0)	
■ 60 лет и более	9 (17,0)	47 (22,8)	
ИМТ (Ме), кг/м ²	23,2 (16–30)	24,8 (15–46)	0,015
Наличие триггерного фактора манифестации АИГ, абс. (%)	18 (34,0)	120 (58,5)	0,001
Наличие сопутствующих заболеваний на момент постановки диагноза, абс. (%)	18 (34,0)	124 (60,2)	0,001
Наличие цирроза печени при постановке диагноза, абс. (%)	23 (43,3)	57 (27,7)	0,049
Билирубин общий, мкмоль/л (обращение), Ме	48,0 (16–333)	36,5 (8–450)	0,019
ГГТП, ед/л (диагностика), Ме	147,2 (40–580)	112,6 (10–400)	0,011
Гемоглобин, г/л, Ме	129,0 (90–167)	125,0 (10–276)	0,012
Тромбоциты, 10 ³ /мкл, Ме	171,0 (78–351)	198,0 (35–702)	0,019
Наличие pANCA, абс. (%)	21 (39,6)	28 (13,6)	0,001
Наличие a-SMA, абс. (%)	14 (26,4)	116 (56,3)	0,001
Наличие a-LKM1, абс. (%)	10 (18,9)	13 (6,3)	0,012
Наличие аутоиммунных заболеваний (АИЗ), абс. (%)	10 (18,8)	72 (35,0)	0,033
Наличие аутовоспалительных заболеваний, абс. (%)	14 (26,4)	19 (9,2)	0,030
Язвенный колит, абс. (%)	7 (13,2)	3 (1,5)	0,007
АИЗ щитовидной железы, абс. (%)	0 (0,0)	45 (30,1)	0,003
АИЗ соединительной ткани, абс. (%)	2 (3,8)	35 (17,1)	0,014
Наличие стеатоза печени при установке диагноза по результатам морфологического исследования, абс. (%)	0 (0,0)	21 (29,2)	0,003
Неспецифические изменения со стороны желчных протоков по данным гистологического исследования, абс. (%)	21 (39,6)	45 (21,8)	0,002
Наличие метаболического синдрома, абс. (%)	13 (22,6)	89 (43,2)	0,013
Наличие ожирения (ИМТ 30 кг/м ² и выше), абс. (%)	1 (1,9)	41 (19,9)	0,034
Схема иммуносупрессивной терапии ИСТ: ПЗН + АЗА (индукция), абс. (%)	36 (67,9)	94 (45,6)	0,045
Нежелательные явления, связанные с применением ГК со стороны кожи (акне, розовый лишай), абс. (%)	18 (34,0)	43 (20,8)	0,022
Нежелательные явления (цитопения), абс. (%)	8 (15,1)	12 (5,8)	0,039
Нежелательные явления, связанные с применением ГК: остеопения/остеопороз, абс. (%)	6 (2,9)	82 (39,8)	0,002
Ранний биохимический ответ (восемь недель), абс. (%)	0 (0,0)	35 (17,0)	0,001
Полный биохимический ответ (шесть месяцев), абс. (%)	38 (71,7)	181 (88,3)	0,003
Недостаточный ответ, абс. (%)	12 (22,6)	11 (5,3)	0,001
Прогрессирование ФП до F3-4 по METAVIR в динамике, по данным ТЭГ, абс. (%)	28 (52,8)	14 (6,8)	0,020
Гепатоцеллюлярный рак, абс. (%)	3 (5,7)	1 (0,5)	0,006
Развитие перекрестного синдрома, абс. (%)	13 (24,5)	15 (7,3)	0,041
Рецидив, абс. (%)	25 (64,1)	14 (41,2)	0,050

Примечание. ПЗН – преднизолон, АЗА – азатиоприн, pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные антитела, a-SMA – антитела к гладкой мускулатуре, a-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек, ГК – глюкокортикоиды, ФП – фиброз печени, ТЭГ – транзитная эластография.

достигали как раннего, так и своевременного ПБО; ПБО не был достигнут в 28,3% случаев у мужчин и в 11,7% у женщин.

У пациентов мужского пола чаще отмечался недостаточный ответ на ИСТ (22,6% в сравнении с 5,3% у женщин), что требовало повышения доз преднизолона (ПЗН) или азатиоприна (АЗА).

Результаты однофакторного и многофакторного анализов продемонстрировали, что женский пол увеличивает вероятность достигнуть ПБО

на терапию в 2,5 раза и в 2,3 раза чаще по сравнению с мужчинами: ОР – 2,48; 95% ДИ 1,74–3,54 (p < 0,001) и ОР 2,26; 95% ДИ 1,58–3,25 (p < 0,001) соответственно.

Анализ назначаемых схем ИСТ не показал значимых различий, за исключением того, что пациентам мужчинам чаще назначались комбинированные схемы: ПЗН и АЗА (66,6% в сравнении с 50,0% у женщин), реже применялись низкие дозы ПЗН (3,5 и 36,9% соответственно). На фоне ИСТ у муж-



Таблица 3. Характеристики, определившие фенотип пациентов мужчин с АИГ

Характеристика	ДТКФ	p < 0,05
Время достижения полного биохимического ответа	30,808	0,000
Достижение раннего биохимического ответа	17,559	0,000
Антитела к SMA	14,308	0,000
Наличие потенциально возможного триггерного фактора	12,414	0,001
Наличие сопутствующих заболеваний	11,724	0,001
pANCA	11,214	0,001
Неспецифические изменения со стороны желчных протоков по данным гистологического исследования	10,535	0,002
Наличие остеопении/остеопороза до начала ИСТ	9,931	0,002
Язвенный колит	9,648	0,002
Недостаточный ответ	9,246	0,003
Стеатоз печени по данным гистологического исследования	9,167	0,003
Возраст дебюта АИГ (по ВОЗ)	8,695	0,003
Антитела к LKM1	8,338	0,004
АИЗ щитовидной железы	8,174	0,003
Спленомегалия	8,070	0,005
Достижение ПБО	7,675	0,006
Гепатоцеллюлярный рак	7,584	0,006
ИМТ	7,160	0,008
ГГТП исходно	6,630	0,011
Возраст (Ме)	6,504	0,011
Прогрессирование портальной гипертензии	6,478	0,012
Прогрессирование ФП до F3-4 по METAVIR в динамике, по данным ТЭГ печени	5,630	0,019
Нежелательные явления на фоне ИСТ	5,144	0,024
Уровень тромбоцитов исходно	5,137	0,024
Наличие аутовоспалительных заболеваний	4,788	0,030
Развитие перекрестного синдрома	4,712	0,031
Наличие АИЗ	4,610	0,033
Индукционная терапия: преднизолон и азатиоприн	4,396	0,037
A*01:01:01	4,282	0,040
Ожирение	4,208	0,031
Уровень гемоглобина исходно	4,009	0,046
Цирроз печени при постановке диагноза	3,911	0,049

чин чаще, чем у женщин, отмечались нежелательные явления, связанные с АЗА: цитопения (15,1 и 5,8%), признаки холестаза (41,5 и 26,3%).

Было выявлено, что у пациентов мужчин на фоне ИСТ чаще отмечалось прогрессирование признаков портальной гипертензии (52 и 34% соответственно), в том числе спленомегалии (56,6 и 35,4%), а также прогрессирование ФП в динамике до стадии 3–4 по METAVIR, по данным ТЭГ.

Рецидив после отмены ИСТ наблюдался у мужчин в 64,1% случаев и в 41,2% случаев у женщин при пограничном значении $p = 0,050$.

Анализ таких неблагоприятных исходов, как смерть, ГЦК или трансплантация печени, показал следующее: смертельный исход отмечен у 3/53 (5,7%) мужчин и у 7/206 (3,4%) женщин, $p = 0,128$; ГЦК у 3 (5,7%) мужчин и у 1 (0,5%) женщины, $p = 0,006$; из всех семи случаев трансплантации печени: 1 (1,9%) случай у мужчин и 6 (2,9%) случаев у женщин, $p = 0,24$.

При проведении анализа прогностических факторов бессобытийной выживаемости, в том числе по полу пациента, не наблюдалось статистической разницы на этапе наблюдения за пациентами. Однако, как демонстрирует кривая выживаемости (рис. 3), значимая разница начинает отмечаться после 120 месяцев наблюдения, в то время как общая медиана наблюдения в нашем исследовании составила 55,4 месяца.

На основании полученных результатов был дополнительно проведен разведывательный анализ фенотипов, которые могут иметь статистически значимую связь с неблагоприятным течением и неблагоприятным исходом. Если выполнялось одно из следующих условий, исход считался неблагоприятным: смерть, рак печени, трансплантация печени, декомпенсация цирроза печени. Если выполнялось одно из условий клинического прогрессирования заболевания: несвоевременное достижение ПБО, прогрессирование ФП по данным ТЭГ, рецидив, то течение АИГ считалось неблагоприятным.

Обсуждение

В нашем исследовании пациенты мужчины с АИГ составили 20,5% от всех пациентов, соотношение 3,9 : 1. В когортном исследовании А.М. Baragiotta и соавт. (2001) АИГ у мужчин выявлен в 16% случаев, из них 53% пациентов имели ЦП на момент постановки диагноза [19].

В исследовании S. Malakar и соавт. (2024) показано, что ЦП выявлен в 20% случаев у мужчин и в 30% случаев у женщин ($p = 0,25$) [20]. В том же исследовании определено, что АИЗ реже встречались у мужчин в сравнении с женщинами – 16 и 35,5% соответственно ($p = 0,02$).

В нашем исследовании ЦП на момент постановки диагноза определяли в 43,3% случаев у мужчин и в 27,7% случаев у женщин ($p = 0,049$). У мужчин с АИГ в два раза реже выявляли АИЗ, чем у женщин ($p = 0,033$).

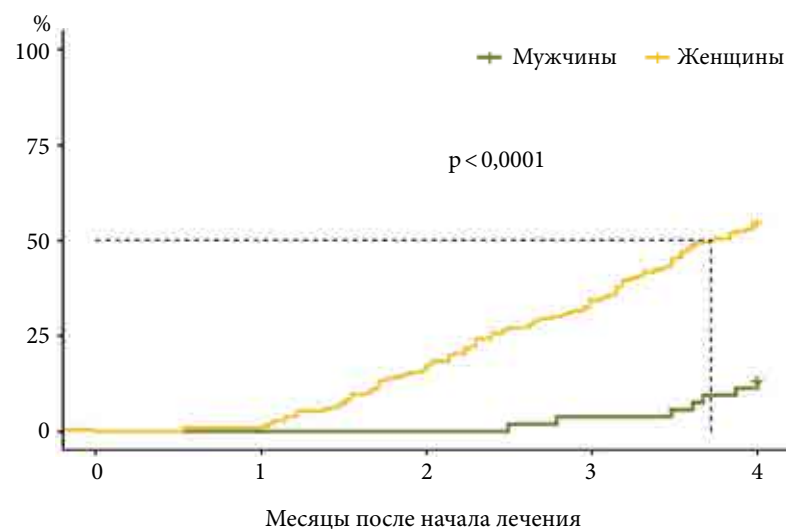


Рис. 1. Вероятность достижения раннего биохимического ответа в течение четырех месяцев у пациентов с АИГ в зависимости от пола

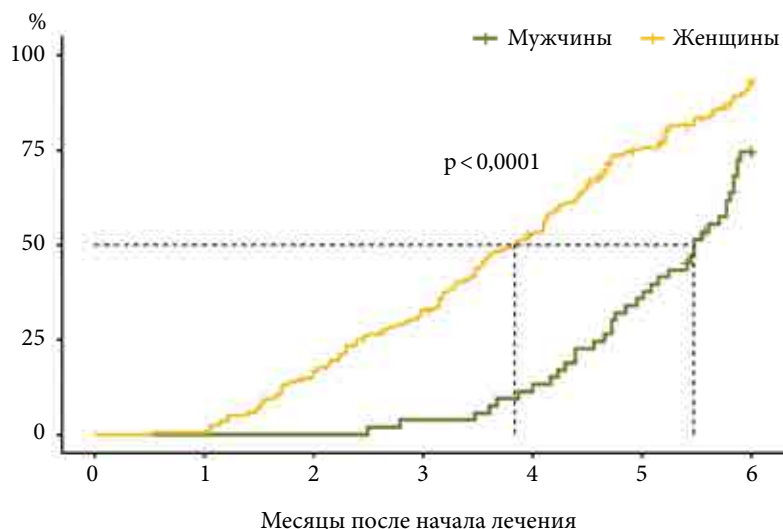


Рис. 2. Вероятность достижения полного биохимического ответа у пациентов с АИГ в зависимости от пола

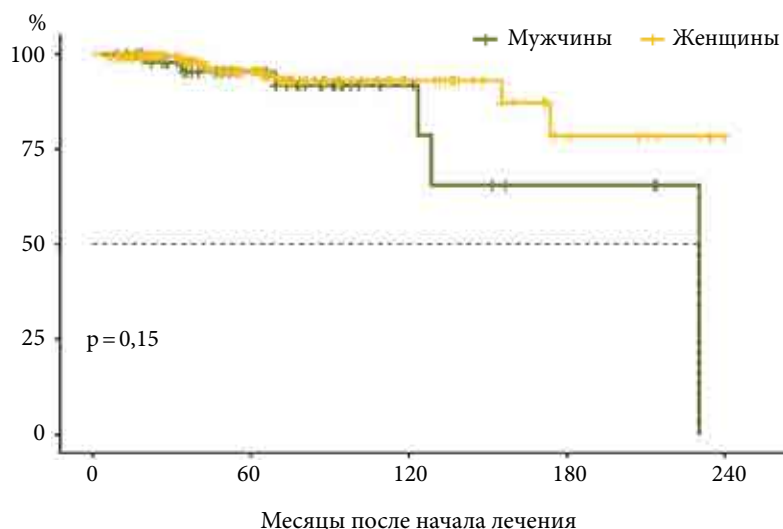


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от пола

Таблица 4. Статистически значимые показатели, связанные с неблагоприятным течением или исходом АИГ

Критерии	Статистические показатели
Смерть	$\chi^2 = 4,7$ при $p = 0,030$
Декомпенсация	$\chi^2 = 24,8$ при $p < 0,001$
Клиническое прогрессирование заболевания	$\chi^2 = 35,5$ при $p < 0,001$
ПБО	$\chi^2 = 170,1$ при $p < 0,001$
Рецидив	$\chi^2 = 9,9$ при $p = 0,002$

В настоящее время не сформировано однозначного мнения, насколько различия, связанные с полом, у пациентов с АИГ могут влиять на ответ, течение и исходы заболевания [18]. В некоторых исследованиях указано, что мужской пол у пациентов с АИГ может определять худшие результаты течения и более высокие показатели осложнений заболевания [21, 22]. В датском когортном исследовании

был показан высокий уровень смертности у мужчин [23].

Эти различия могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями в зависимости от пола и обусловлены различиями в иммуногенетике, гипоталамо-гипофизарной системе и половыми гормонами, которые могут влиять на активность и прогрессирование заболевания, а также различиями в соблюдении рекомендаций по лечению [13, 24].

Предполагается, что гендерные эффекты могут действовать на уровне гаплотипов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) при определении или изменении восприимчивости к АИГ и другим АИЗ, влиять на восприимчивость и клинические проявления, но не на исход заболевания [11].

При сравнении выявляемых гаплотипов в генах риска аллелей *HLA* в нашем исследовании у мужчин и женщин выявлены следующие различия: гаплотип *DR1*04* выявлен в 25% случаев у мужчин в сравнении с 39,1% у женщин ($p = 0,17$), *DR1*03* – в 41,3% в сравнении с 29,2% ($p = 0,12$), *A*01* – в 58,1% в сравнении с 20,1% ($p = 0,037$) соответственно. Ряд исследователей указывают на то, что пациенты мужского пола характеризуются повышенной экспрессией *HLA-DR3* (*DRB1*0301*), тогда как *HLA-DR4* (*DRB1*0401*) повышен у пациентов женского пола [25, 11].

Также в работе Т. Al-Chalabi и соавт. показано, что гаплотипы *HLA A*01* и *DR1*03* чаще встречались у мужчин, чем у женщин: 63 и 45% ($p = 0,049$) и 50 и 23% ($p = 0,003$), при этом не было выявлено существенных различий в начальных клинических проявлениях, однако у мужчин наблюдался более высокий уровень рецидивов – 71% в сравнении с 55% у женщин ($p = 0,059$) [25].

В работе индийских исследователей было отмечено, что мужчины с АИГ не отличались от женщин по достижению ПБО, однако значимо отличались по частоте рецидивов [20].

В исследовании Т. Al-Chalabi и соавт. показано, что несмотря на более высокую частоту рецидивов у мужчин, у женщин значительно чаще наблюдалась смертность или необходимость в трансплантации печени ($p = 0,024$) [25].

В нашем исследовании мужчины значимо хуже достигали ПБО и чаще имели недостаточный ответ, рецидивы отмечались несколько чаще у мужчин, но при пограничном $p = 0,050$.

Согласно проведенному отчету Международной группы экспертов по АИГ на основании крупного ретроспективного регистра, отсутствие ПБО при АИГ приводит к неблагоприятному исходу, так же как и ЦП (ОР 3,5; 95% ДИ 2,3–5,5), ПС (АИГ и ПСХ) и отсутствие биохимического ответа на терапию в течение шести месяцев (ОР 5,7; 95% ДИ 3,4–9,6) были независимыми прогностическими факторами неблагоприятных исходов через 10 лет наблюдения [26].

Кроме того, отмечается, что частота рецидивов выше у пациентов, принимавших только ПЗН, чем



у пациентов, принимавших ПЗН и АЗА [27]. В когорте пациентов мужчин чаще отмечалась комбинированная терапия и гораздо реже – монотерапия ПЗН, что могло в том числе повлиять на пограничное значение $p = 0,050$ при анализе частоты рецидивов между мужчинами и женщинами.

Еще в одном крупном популяционном когортном исследовании было показано, что такие факторы, как ЦП, прогрессирование портальной гипертензии, развитие ПС, связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов у пациентов с АИГ [28].

Заключение

Анализ полученных нами результатов позволяет сделать вывод, что мужской пол в когорте пациентов с АИГ по сравнению с женским полом определял худшие результаты ответа на ИСТ, течения заболевания (развитие ПС, рецидивы после отмены ИСТ, прогрессирование ФП до тяжелой стадии

и ЦП), а также некоторых показателей неблагоприятного исхода (смерть и ГЦК). Анализ клинико-лабораторных, иммунологических и гистологических показателей, характера ответа на ИСТ, течения АИГ и исходов заболевания подтверждают гипотезу ряда исследователей о том, что мужской пол является модификатором более тяжелого течения АИГ и фенотип АИГ у мужчин ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и некоторыми неблагоприятными исходами в сравнении с этими параметрами у пациентов с АИГ женского пола. Выделение фенотипа АИГ у мужчин позволит использовать более персонифицированный подход к наблюдению и выбору оптимизированных схем ИСТ для пациентов мужчин с АИГ с целью улучшения исходов заболевания. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lohse A.W., Chazouilleres O., Dalekos G., et al. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J. Hepatol. 2015; 63 (4): 971–1004.
2. Dalekos G.N., Papatheodoridis G.V., Koskinas J., et al. Hellenic association for the study of the liver (HASL): revised clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis. Ann. Gastroenterol. 2024; 37 (6): 623–654.
3. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л. и соавт. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (6): 100–119.
4. Stefen. C., Wagner F., Asztalos M., et al. Phenotyping in the era of genomics: MaTrics – a digital character matrix to document mammalian phenotypic traits. Mamm. Biol. 2022; 102: 235–249.
5. Robinson J.R., Wei W.Q., Roden D.M., Denny J.C. Defining phenotypes from clinical data to drive genomic research. Annu. Rev. Biomed. Data Sci. 2018; 1: 69–92.
6. Angum F., Khan T., Kaler J., et al. The prevalence of autoimmune disorders in women: a narrative review. Cureus. 2020; 12 (5): e8094.
7. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis. Cell. Mol. Immunol. 2022; 19 (2): 158–176.
8. Moulton V.R. Sex Hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Front. Immunol. 2018; 9: 2279.
9. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Are gender differences important for autoimmune liver diseases? Life (Basel). 2024; 14 (4): 500.
10. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J. Hepatol. 1999; 31 (5): 929–938.
11. Czaja A.J., Donaldson P.T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (8): 2051–2057.
12. Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis in men: examining the gender gap. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (8): 1870–1872.
13. Burra P., Zanetto A., Schnabl B., et al. Hepatic immune regulation and sex disparities. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2024; 21 (12): 869–884.
14. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48 (1): 169–176.
15. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. J. Hepatol. 2021; 74 (2): 312–320.
16. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022; 42 (5): 1058–1069.
17. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. Hepatology. 2020; 72 (2): 671–722.



18. 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.
19. Baragiotta A.M., Craig W., James O., et al. Autoimmune hepatitis (AIH), in men. *J. Hepatol.* 2001; 34 (1): 208–208.
20. Malakar S., Mohindra S., Mishra P., et al. Implications of gender on the outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Cureus.* 2024; 16 (3): e55477.
21. Lee D.U., Kwon J., Koo C., et al. Clinical implications of gender and race in patients admitted with autoimmune hepatitis: updated analysis of US hospitals. *Frontline Gastroenterol.* 2022; 14 (2): 111–123.
22. Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology.* 2023; 77 (2): 367–378.
23. Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 612–617.
24. Schwinge D., Schramm C. Sex-related factors in autoimmune liver diseases. *Semin. Immunopathol.* 2019; 41 (2): 165–175.
25. Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C., et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2008; 48 (1): 140–147.
26. Slooter C.D., van den Brand F.F., Lleo A., et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIHG retrospective registry. *Hepatology.* 2024; 79 (3): 538–550.
27. Sandusadee N., Sukeepaisarnjaroen W., Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020; 6 (4): e03767.
28. Sharma R., Verna E.C., Söderling J., et al. Increased mortality risk in autoimmune hepatitis: a nationwide population-based cohort study with histopathology. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (12): 2636–2647.e13.

Male Gender is Associated with a More Unfavorable Phenotype AIH

Yu.G. Sandler, PhD¹, E.V. Vinnitskaya, PhD¹, E.N. Alexandrova, PhD¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, K.G. Saliev, PhD¹, A.S. Dorofeev¹, T.Yu. Khaimenova, PhD¹, E.M. Desyatskova²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Moscow Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary

Contact person: Yulia G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

The multifactorial immunopathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) with a wide spectrum of clinical presentation in gender and different age groups predetermines the heterogeneity of subtypes and special forms of AIH, which creates difficulties for timely diagnosis, reduces the chances of successful therapy and motivates an in-depth study of the clinical phenotypes of the disease. AIH occurs predominantly in women and there are not many studies on the AIH in men.

The aim of the study is to investigate the course and outcomes of AIH in men based on the analysis of clinical, immunological and histological markers of AIH with the identification of the phenotype AIH in men.

Material and methods. *The observational cohort prospective study with elements of retrospective involved 259 patients with AIH, 53 of which (20.5%) were men.*

The study methods included clinical data, the results of standard laboratory, immunological (immunoglobulin (Ig) G and autoantibody profile) and histological diagnostics, as well as testing for risk genes of HLA alleles.

All patients received immunosuppressive therapy (IST). The response to IST, the dynamics of liver fibrosis, and the course of clinical outcomes in male patients with AIH were assessed. Based on the analysis of the obtained results, favorable and unfavorable factors of the course and outcome of AIH in men were determined.

Results. *Male patients with AIH more often had liver cirrhosis (LC) at diagnosis than women – 43.3 and 27.7%, respectively, $p = 0.049$. Among patients, men later and less often achieved a complete biochemical response (CBR) to therapy than women ($p < 0.001$). The probability of achieving CBR in women is 2.5 times higher in a univariate analysis – odds ratio (OR) 2.48; 95% confidence interval (CI) 1.74–3.54 ($p < 0.001$) – and 2.3 times in multivariate – OR 2.26; 95% CI 1.58–3.25 ($p < 0.001$).*

In men compared to women, progression of portal hypertension in cirrhosis was more often observed – 52 and 34% ($p = 0.012$); progression of liver fibrosis towards a severe stage (F3/4) – 52.8 and 6.8% ($p = 0.020$); development of overlap syndrome – 24.5 and 7.3% ($p = 0.041$); development of relapse after IST discontinuation – 64.1 and 41.2% ($p = 0.050$); development of hepatocellular carcinoma – 5.7 and 0.5% ($p = 0.006$).

Conclusion. *The modifier of the severity of AIH (more severe course and unfavorable outcomes) in patients with AIH is male gender. Identification of the AIH phenotype in men will allow using a more personalized approach to monitoring and choosing the optimal IST for male patients with AIH in order to improve disease outcomes.*

Keywords: *autoimmune hepatitis, clinical phenotype, male gender, immunosuppressive therapy, liver cirrhosis, relapses, outcomes*

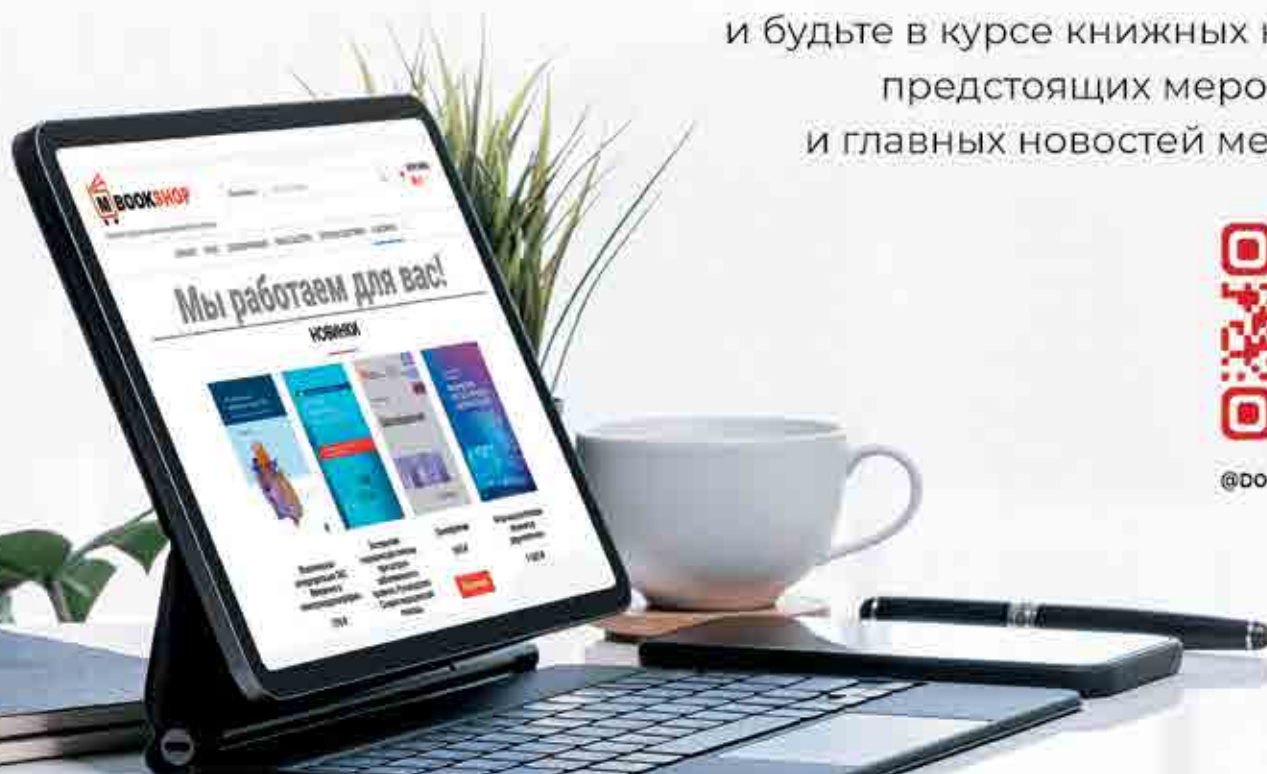


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR



Особенности диагностики эозинофильного энтерита

И.В. Козлова, д.м.н., проф., А.Л. Пахомова, к.м.н., Т.А. Тихонова, к.м.н.,
А.М. Напшева, к.м.н., Л.И. Лекарева, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Андреевна Тихонова, jdipisma@mail.ru

Для цитирования: Козлова И.В., Пахомова А.Л., Тихонова Т.А. и др. Особенности диагностики эозинофильного энтерита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-42-47

В статье отражены актуальные данные об особенностях патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения эозинофильного энтерита. Клинический пример иллюстрирует трудности диагностики слизистой и серозной форм патологии у пациентки 33 лет. Эпизоды обострений заболевания имели интермиттирующий характер и расценивались при очередных госпитализациях как проявления пищевой токсикоинфекции и острого панкреатита. Диагноз был верифицирован спустя девять лет от момента дебюта заболевания на основании гистологических данных. В ходе обследования были исключены иные причины тканевой эозинофилии. Терапия, назначенная согласно клиническим рекомендациям, продемонстрировала положительный клинический эффект.

Ключевые слова: эозинофильный энтерит, диагностика, лечение

Введение

Эозинофильные желудочно-кишечные заболевания (Eosinophilic Gastrointestinal Diseases – EGIDs) – это группа хронических иммуноопосредованных заболеваний, которые характеризуются клиническими симптомами, патологической эозинофильной инфильтрацией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при отсутствии иных (вторичных) причин тканевой эозинофилии [1].

Наиболее известным эозинофильным заболеванием является эозинофильный эзофагит. Распространенность колеблется в среднем от 22 до 43 случаев на 100 тысяч населения с преобладанием среди мужчин [1–3]. По данным официального сайта Минздрава России, эозинофильный эзофагит внесен в перечень орфанных заболеваний от 12 марта 2025 г. [4].

В настоящее время существенный интерес представляют также эозинофильные желудочно-кишечные расстройства, выходящие за рамки эозинофильного эзофагита (Non-Eosinophilic Esophagitis Eosinophilic Gastrointestinal Diseases – non-EoE EGIDs). Согласно международным консенсусным рекомендациям, к ним относят эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит (ЭоЭн: эозинофильный дуоденит, эозинофильный еюнит, эозинофильный илеит), эозинофильный колит [1, 5].

Распространенность данных заболеваний невелика и составляет три – восемь случаев на 100 тысяч населения с преобладанием среди женщин [1, 5, 6].

Эозинофильные желудочно-кишечные заболевания были впервые описаны в 1937 г. шведским врачом R. Kaijser, однако и в настоящее время их диагностика представляет

определенные сложности [1, 6, 7], что иллюстрирует приведенный нами клинический случай.

В марте 2025 г. в отделение гастроэнтерологии Саратовской городской клинической больницы № 5 (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского) была госпитализирована пациентка С. 33 лет с жалобами на чувство переполнения и боль в верхних отделах живота, выраженное урчание в животе, тошноту, жидкий стул (тип 6 по Бристольской шкале) без патологических примесей до трех раз в сутки. Из анамнеза известно, что около девяти лет назад (2016 г.) пациентка впервые отметила выраженную тяжесть, чувство переполнения, давящую боль в верхней половине живота, которая усиливалась после приема пищи, сопровождалась тошнотой, упорной рвотой.

Симптомы появились без явной причины через четыре месяца после родов (роды протекали без осложнений) и были расценены как проявления пищевой токсикоинфекции. Пациентка находилась в инфекционном стационаре, где ей проводили дезинтоксикационную и регидратационную терапию, на фоне которой симптоматика была полностью купирована.

После выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращалась до июня 2020 г., когда вновь отметила появление давящей боли в верхних отделах живота, рвоты, а также увеличение размеров живота. Была госпитализирована в хирургическое отделение по линии скорой медицинской помощи.



Вследствие подозрения на острый панкреатит были выполнены диагностическая лапароскопия и дренирование брюшной полости. При ревизии во всех отделах брюшной полости и малом тазу определялась умеренное количество серозного выпота, другой патологии брюшной полости не было обнаружено. Установлен диагноз: «острый панкреатит, отечная форма, осложненный ферментативным перитонитом». Проведено лечение: спазмолитики, антибактериальные препараты (цефтриаксон), ингибиторы протонной помпы (омепразол), аналоги соматостатина (октреотид), а также инфузионная терапия. Самочувствие улучшилось, абдоминальная боль и диспепсические симптомы были купированы. После выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно, никаких лекарственных препаратов не принимала.

Следующее ухудшение самочувствия возникло в январе 2024 г., когда без явной причины появились тяжесть и вздутие в эпигастрии, тошнота. На амбулаторном этапе пациентка принимала тримебутин 600 мг/сут в течение двух недель без эффекта.

В феврале 2024 г. боль в верхних отделах живота усилилась, присоединились рвота, увеличение размеров живота, в связи с чем пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение по линии скорой медицинской помощи. При объективном исследовании было отмечено умеренное вздутие живота, умеренная болезненность в эпигастрии, а также притупление перкуторного звука в отлогих частях живота, симптомов раздражения брюшины не было.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови (ОАК) отмечались лейкоцитоз до $23,19 \times 10^9/\text{л}$ и выраженная эозинофилия (66%; $15,3 \times 10^9/\text{л}$), прочие показатели ОАК от нормы не отклонялись.

Антитела к ВИЧ, *Hepatitis C virus* и поверхностный антиген *Hepatitis B virus* не обнаружены, общий анализ мочи – без патологии. Показатели биохимического исследования крови – в пределах нормы (альбумин – 44 г/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, общий белок – 68 г/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, общий билирубин – 10 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) – 5 мг/л, альфа-амилаза – 24 Ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) – 11 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 8 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 10 Ед/л), при динамическом контроле отклонений также не выявлено. Паразиты и яйца гельминтов в кале (трехкратно, методом обогащения) не выявлены, антиген *Helicobacter pylori* в кале не обнаружен, онкомаркер СА 19-9 – 5 Ед/мл (при референсном значении от 0 до 34 Ед/мл), раково-эмбриональный антиген 2 нг/мл (при референсном значении 5 нг/мл). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости определялась свободная жидкость в брюшной полости во всех отделах в значительном количестве, в малом тазу – около 500 мл, диффузная неоднородность и повышение эхогенности поджелудочной железы, пневматоз кишечника. Исследование асцитической жидкости не проводилось по техническим причинам.

При УЗИ почек и малого таза патологии не выявлено (за исключением выпота в малом тазу).

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен поверхностный гастрит, взята биопсия из тела, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки;

гистологические изменения были расценены как признаки поверхностного антрального гастрита, хронического дуоденита, не ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Проведена толстокишечная эндоскопия (осмотр до купола слепой кишки), патологии не выявлено, взята биопсия из восходящей ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишок; гистологическое исследование биоптатов не выявило диагностически значимых изменений.

При проведении компьютерной томографии (КТ) брюшной полости выявлены: инфильтративные изменения стенок тонкой кишки (утолщение стенки до 0,5 см, протяженность – 3 см), выпот в брюшной полости, а также отсутствие патологических изменений поджелудочной железы. Пациентке был диагностирован хронический неverified эртерит, асцит, очаговый поверхностный гастрит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, высказано предположение о возможности ЭоЭн, однако verified диагноз не удалось, от повторного эндоскопического обследования пациентка отказалась. В стационаре проводилась антибактериальная (цефтриаксон, метронидазол, ципрофлоксацин), спазмолитическая (папаверин, платифиллин), диуретическая (фуросемид) терапия. С учетом диагноза неverified эртерита была назначена противовоспалительная терапия (месалазин 4 г/сут перорально), с учетом эозинофилии рекомендована гипоаллергенная элиминационная диета. На фоне лечения достигнуто улучшение состояния: купированы абдоминальная боль и рвота, значительно уменьшился асцит. К моменту выписки нормализовалось количество лейкоцитов ($7 \times 10^9/\text{л}$), до 13% ($0,9 \times 10^9/\text{л}$) уменьшилась эозинофилия периферической крови.

В течение года после выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно, диету не соблюдала и лекарственных препаратов не принимала.

В марте 2025 г. симптоматика рецидивировала без провоцирующих факторов (прием пищевых продуктов, лекарственных препаратов, иные заболевания, стрессовые ситуации отрицает), по поводу чего пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для обследования и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что хронических и атопических заболеваний, явлений пищевой и лекарственной аллергии у пациентки никогда не было. Наследственность отягощена – мать пациентки страдает аллергическим ринитом и конъюнктивитом. Пациентка не курит, не употребляет биологические добавки к пище и психотропные вещества. Алкоголь употребляет редко. Беременность одна, протекала без особенностей, роды срочные, ребенок здоров. Туберкулезом, иными хроническими инфекционными заболеваниями не страдает.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение состояние относительно удовлетворительное; вес – 73 кг; рост – 171 см (индекс массы тела – $25,3 \text{ кг}/\text{м}^2$, избыточная масса тела); кожа и видимые слизистые оболочки обычно цвета, чистые; лимфатические узлы не пальпируются; периферических отеков нет; в легких дыхание везикулярное; частота дыхательных движений – 18 в минуту; тоны сердца ясные, ритмичные; пульс 80 ударов в минуту, артериальное давление – 125 и 70 мм рт. ст.



Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастральной области и зоне Шоффара, притупление в отлогах частях не определяется; стул два раза в сутки, типа 6 по Бристольской шкале, цвет коричневый, без патологических примесей.

В общем анализе крови вновь обнаружена эозинофилия (26,3%; $2,15 \times 10^9/\text{л}$), прочие показатели – в пределах нормальных значений.

Пациентка консультирована гематологом; изменения в анализе крови были расценены как эозинофилия вторичного генеза.

По данным коагулограммы, общего анализа мочи, патологических изменений не обнаружено. Иммуноглобулин E (IgE) сыворотки крови – в рамках референсного значения. Показатели биохимического анализа крови не отклонялись от нормальных значений (общий белок – 67,2 г/л, альбумин – 46 г/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, глюкоза – 4,46 ммоль/л, железо – 9 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 47 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 12 Ед/л, альфа-амилаза общая – 21,2 Ед/л, АСТ – 17 Ед/л, АЛТ – 24 Ед/л, креатинин – 52 мкмоль/л, СРБ – 4,3 мг/л).

Паразиты и яйца гельминтов в кале (методом PARASEP трехкратно) не выявлены, исследование кала методом полимеразной цепной реакции на возбудителей острых кишечных инфекций – отрицательный результат.

Кальпротектин кала составил 35 мкг/г (при референсном значении до 50 мкг/г).

HBsAg, Anti-HCV – отрицательны; HIV – 1,2 Abs, p24-antigen – отрицательные, антитела к *Treponema pallidum* методом иммуноферментного анализа – отрицательны.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружено растяжение петель тонкого кишечника от 1,6 до 2 см, кишечный пневматоз, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

При ЭГДС патологии не выявлено, взята биопсия из вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки.

При илеоколоноскопии полностью осмотрена толстая кишка и терминальный отдел подвздошной кишки (ТОПК), в слепой кишке обнаружена умеренная пятнистая гиперемия. Взята биопсия из ТОПК, слепой кишки и ректо-сигмоидного отдела.

Гистологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки (ДПК) показало отек и диффузную инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами; эозинофилы формировали очаговые скопления, инфильтрировали поверхностный и криптальный эпителий, эпителий бруннеровых желез, мышечную пластинку слизистой оболочки. Эозинофилы находились в состоянии дегрануляции (рис. 1–3).

В биоптатах терминального отдела подвздошной кишки также отмечена эозинофильная инфильтрация, эозинофилы инфильтрировали поверхностный эпителий и эпителий крипт, также отмечена дегрануляция эозинофилов. Гистологическая картина соответствовала ЭоЭн.

Гистологическая картина биоптатов толстой кишки была неспецифична, отмечалась смешанная инфильтрация стромы, не соответствующая критериям эозинофильного колита.

Наличие характерной симптоматики, типичная гистологическая картина биоптатов тонкой кишки, отсутствие

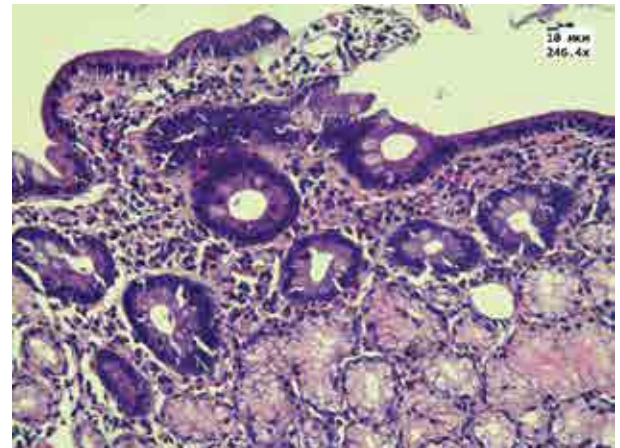


Рис. 1. Гистологическое исследование биоптатов ДПК: выраженная диффузная инфильтрация эозинофилами собственной пластинки слизистой оболочки (до 100 в поле зрения при увеличении $\times 246,4$). Окраска гематоксилином и эозином

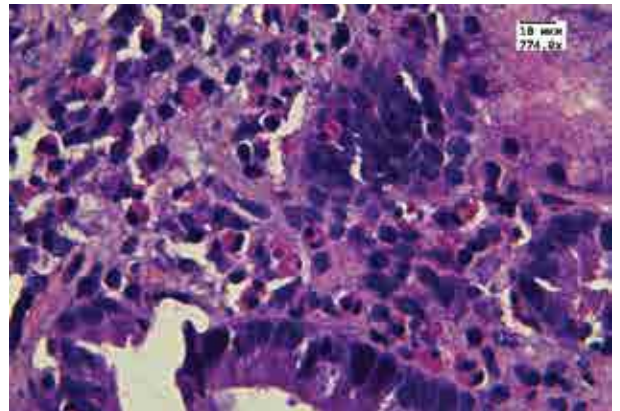


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптатов ДПК: выраженная диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки эозинофилами с признаками дегрануляции (превышает 70 в поле зрения при увеличении $\times 774,0$). Окраска гематоксилином и эозином

данных за вторичный генез процесса позволили установить диагноз: «эозинофильный энтерит, рецидивирующее течение»; фоновый диагноз: «избыточная масса тела».

В соответствии с клиническими рекомендациями [15, 16] было назначено лечение, включающее элиминационную диету (исключение молока, сои, яиц, арахиса, орехов, рыбы и морепродуктов), прием будесонида 9 мг в сутки в течение восьми недель с постепенным снижением дозы до полной отмены препарата, симптоматическая терапия (спазмолитики, прокинетики). На фоне терапии отмечен быстрый регресс симптоматики, нормализация уровня эозинофилов периферической крови.

Обсуждение

Эозинофильный энтерит – идиопатическое заболевание ЖКТ, характеризующееся интенсивной эозинофильной инфильтрацией стенки тонкой кишки. Заболевание является редким, но, по нашим данным, не внесено в число орфанных [1, 8].

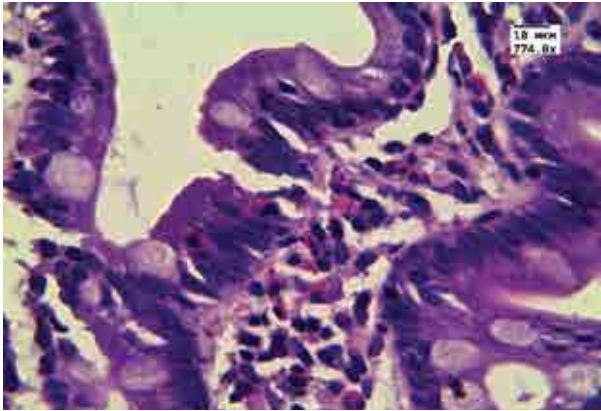


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптатов ДПК: инфильтрация эозинофилами эпителия ворсин (превышает 70 в поле зрения при увеличении $\times 774,0$). Окраска гематоксилином и эозином

В последние годы появилось два международных консенсусных документа, касающихся данного заболевания: Совместные рекомендации ESPGHAN/NASPGHAN по эозинофильным желудочно-кишечным расстройствам, выходящим за рамки эозинофильного эзофагита (у детей), а также Международные консенсусные рекомендации по номенклатуре эозинофильных желудочно-кишечных заболеваний [1, 5].

Распространенность ЭоЭн составляет 5 на 100 тысяч человек (чаще диагностируется у детей до пяти лет). Среди взрослых заболевание поражает преимущественно женщин (57%), представителей европеоидной расы (77%), лиц в возрасте 30–50 лет (83%) [1, 8]. К факторам риска относятся высокий социально-экономический статус, избыточный вес [8].

Обнаружена ассоциация полиморфизмов некоторых генов (*TXN*, *PRDX2*, *NR3C1*, *GRB2*, *PIK3C3*, *AP2B1*, *REPS*) с особенностями гистологической и эндоскопической картины при ЭоЭн, функцией антимикробной защиты, уровнем интерлейкинов (ИЛ), степенью эозинофильной инфильтрации стенки органа [1, 9]. Считается, что лица, не подвергавшиеся поражению бактериальными инфекциями в детстве (в том числе неинфицированные *Helicobacter pylori*), имеют более высокий риск формирования эозинофильных поражений ЖКТ [9, 10]. Основой патогенеза ЭоЭн считается аномальная эозинофильная инфильтрация тканей [1, 10, 11]. Эозинофилы присутствуют в собственной пластинке слизистой ЖКТ в норме, за исключением пищевода. Их количество в норме возрастает по направлению к дистальным отделам ЖКТ, достигая максимума в слепой кишке и аппендиксе, и несколько уменьшается в толстой кишке [1, 11, 12]. Процесс созревания, миграции, активации эозинофилов опосредуется с помощью Т-хелперов-2, ИЛ (например, ИЛ-1, 3, 4, 5), хемоаттрактантов (например, эотаксина) [1, 8, 12].

В стенке кишки происходит дегрануляция эозинофилов, высвобождение белков (эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный белок), медиаторов (лейкотриены), способствующих повышению проницаемости сосудов, повреждению эпителия, а также развитию фиброза, ремоделирования тканей [8, 12].

Определенное значение в патогенезе ЭоЭн имеют В-лимфоциты, IgE, тучные клетки. Изучается роль тимического стромального лимфопоэтина, а также связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулин-подобного лектина 8 (Siglec-8) [11, 13].

Для постановки диагноза ЭоЭн требуется соблюдение трех критериев: клинические признаки, эозинофильная инфильтрация стенки кишки по данным гистологического исследования, отсутствие признаков вторичного эозинофильного поражения [1, 10].

Выраженность симптомов ЭоЭн зависит от степени поражения отдела тонкой кишки, а также глубины эозинофильной инфильтрации [12].

Мукозальный (слизистый) подтип ЭоЭн считается преобладающим (45–80% случаев) и проявляется диареей, болью в животе, тошнотой, рвотой, которые наблюдались в приведенном нами клиническом примере. Могут развиваться синдром мальабсорбции (гипоальбуминемия, анемия, потеря веса), изъязвление тонкой кишки, желудочно-кишечное кровотечение [1, 10, 12].

Мышечный подтип (12–30% случаев) сопровождается развитием признаков обструкции, тонкокишечной непроходимости (боль и вздутие живота, рвота, инвагинация, перфорация стенки кишки) [1, 12, 13].

В случае поражения серозной оболочки (12–40% случаев) появляется асцит (с эозинофилией асцитической жидкости), который также наблюдался у нашей пациентки [1, 12, 13].

Эозинофильное поражение ДПК может сопровождаться воспалительной обструкцией протока поджелудочной железы, что повышает риск развития панкреатита [1, 8]. Тяжесть клинической симптоматики не всегда коррелирует с выраженностью эозинофильной инфильтрации [14]. В 10–12% случаев наблюдается сочетанное эозинофильное поражение различных отделов ЖКТ [14]. Более 50% пациентов имеют сопутствующие atopические заболевания (бронхиальная астма, экзема, ринит, atopический дерматит, пищевая аллергия), а также отягощенный семейный анамнез по atopии [1, 8].

В настоящее время не предложено универсального биомаркера ЭоЭн [1]. Эозинофилия периферической крови не отражает тяжести поражения тканей, эффективности терапии, используется в качестве вспомогательного показателя [8, 10].

Вместе с тем эозинофилия асцитической жидкости (обычно более 50%) является критерием поражения серозной оболочки кишки [1].

Фекальный кальпротектин исследуется с целью дифференциальной диагностики, поскольку не отражает степени тяжести эозинофильной инфильтрации [1, 8].

В качестве перспективных биомаркеров, коррелирующих с активностью заболевания, изучаются тимический стромальный лимфопоэтин, ИЛ-5, ИЛ-33, эотаксин 1 [13, 14]. При эндоскопическом исследовании могут быть обнаружены неспецифические изменения слизистой оболочки тонкой кишки – гиперемия, разрыхление, отечность, зернистость, кровоточивость, а также утолщение складок, отек илеоцекального клапана, эрозии и язвы (в том числе с кровотечением, перфорацией), не отвечающие на антисекреторную терапию. Слизистая



оболочка тонкой кишки может оставаться интактной в 67–83% случаев [1, 8].

С целью уточнения глубины инфильтрации стенки органа и наличия осложнений применимы КТ, магнитно-резонансная томография, в том числе с контрастным усилением, эндоскопическая ультрасонография [15]. По данным КТ могут быть отмечены: утолщение стенок, сужение либо расширение тонкой кишки, лимфаденопатия, асцит [8]. Перспективным считается применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / КТ [12].

Множественные биоптаты для гистологического исследования при ЭоЭн получают из ДПК, подвздошной кишки (в том числе из интактной слизистой оболочки), размещая их отдельно в специально маркированные контейнеры [1, 8, 15].

Согласно клиническим рекомендациям, пороговые значения количества эозинофилов при высоком увеличении различаются в разных отделах ЖКТ. В биоптате ДПК они составляют более 50 eos/0,27 мм², в терминальном отделе подвздошной кишки – более 60 eos/0,27 мм² [1, 8]. Могут наблюдаться также криптит, гранулемы, дегрануляция эозинофилов, инфильтрация подслизистого и мышечного слоев. Признаками хронического эозинофильного воспаления являются атрофия, фиброз слизистой оболочки, удлинение/разветвление/деформация крипт [1, 10, 12].

В рамках дифференциальной диагностики ЭоЭн рассматриваются кишечные гельминтозы, пищевая аллергия, неоплазии, воспалительные заболевания кишечника, ревматические заболевания (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), гиперэозинофильный синдром, целиакия. Эозинофилия тканей может выявляться у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов [12, 13].

В настоящее время недостаточно рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований лечения ЭоЭн [8]. Целями лечения ЭоЭн считаются: улучшение самочувствия, эндоскопических и гистологических показателей, предотвращение осложнений [1, 13]. В 40% случаев возможна спонтанная ремиссия заболевания [15]. Считается, что элиминационные диеты могут приводить к клиническому улучшению у части пациентов, однако данные о гистологическом ответе ограничены. Используется эмпирическая диета 6 FED (Six-food Elimination Diet) с исключением шести наиболее распространенных пищевых аллергенов (молочные продукты, пшеница, яйца, соя, рыба, орехи). Данная диета дефицитна по ряду нутриентов, психологически трудно переносится и применима под руководством диетолога. После достижения ремиссии рекомендуется постепенный возврат к сбалансированному рациону. В детской популяции применяется элементарная диета [1, 12, 15].

Для индукции ремиссии применимы системные глюкокортикоиды (преднизон перорально в дозе 0,5–1 мг/кг с максимальной дозой 40 мг в течение двух недель с последующим снижением дозы в течение двух – восьми недель после достижения клинического улучшения) [15, 16].

В 25–60% случаев возможен рецидив заболевания с необходимостью поддерживающего лечения глюкокортикоидами в минимальной дозе. У 15% пациентов может развиться стероидозависимость [1, 13].

Пациентам с поражением подвздошной кишки и входящего отдела толстой кишки назначают будесонид в дозе 9 мг/сут, с последующим снижением до 6 и до 3 мг/сут для поддерживающей терапии [15, 16].

В настоящее время изучается эффективность биологических препаратов (меполизумаб, реслизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, омализумаб) при лечении ЭоЭн. Оценивается активность препарата дупилумаб (человеческие моноклональные антитела, подавляющие сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13), который применяется в настоящее время при эозинофильном эзофагите и тяжелых аллергических заболеваниях [16, 17].

Перспективным считается применение антител к Siglec-8 (АК002), подавляющих активность эозинофилов, тучных клеток и способствующих регрессу клинических симптомов [11].

При развитии стриктуры тонкой кишки в дополнение к медикаментозному рассматривается хирургическое лечение (эндоскопическая дилатация, сегментарная резекция с формированием анастомоза) [1, 18, 19].

Предикторами частых рецидивов ЭоЭн считаются периферическая эозинофилия, изъязвление слизистой оболочки [1, 15].

По результатам когортного исследования 2022 г., у пациентов с ЭоЭн выявлен повышенный риск смерти, связанной с раком. Вместе с тем не обнаружено корреляции между локализацией рака и эозинофильного поражения [1, 7].

В приведенном нами клиническом примере проявления ЭоЭн имели интермиттирующий характер и расценивались в разные сроки госпитализации как признаки пищевой токсикоинфекции, острого панкреатита, неверифицированного колита, чему не противоречил быстрый регресс клинических проявлений на фоне неспецифической симптоматической терапии. У пациентки наблюдались типичные факторы риска (женский пол, избыточная масса тела, возраст 30–50 лет); клинические и гистологические данные свидетельствовали в пользу мукозального подтипа поражения с вовлечением в процесс серозной оболочки (асцит). При подсчете в большом увеличении микроскопа количество эозинофилов в тонкой кишке превышало известные пороговые значения. В ходе обследования были исключены иные причины тканевой эозинофилии. Лечение, проведенное в соответствии с клиническими рекомендациями, оказало положительный эффект.

Заключение

Эозинофильный энтерит – редкое заболевание, которое рассматривается в спектре дифференциальной диагностики у пациентов с «кишечными» жалобами, верифицируется на основании клинических, морфологических данных при отсутствии вторичных причин эозинофилии. В качестве метода лечения в настоящее время используется гормонотерапия, перспективным считается применение биологических препаратов. В описанном нами клиническом случае заболевание протекало под маской пищевой токсикоинфекции и острого панкреатита. Диагноз был поставлен спустя девять лет от момента дебюта заболевания на основании результатов гистологического исследования биоптата из неизменной слизистой оболочки тонкой кишки при исключении иных причин тканевой эозинофилии. ●



Информация о финансовой поддержке
Работа выполнена без финансовой поддержки.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Согласие пациента
От пациентки было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию фотографий, результатов обследования и лечения.

Литература

1. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M.K., et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2024; 78 (1): 122–152.
2. Sonnenberg A., Turner K.O., Singhal A., et al. Prevalence and concordant occurrence of esophageal, gastric, duodenal, and colonic eosinophilia. *Dis. Esophagus.* 2020; 33 (10): doaa064.
3. Dellon E.S., Muir A.B., Katzka D.A., et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2025; 120 (1): 31–59.
4. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>, свободный.
5. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (11): 2474–2484.
6. Sato H., Taylor R.J., Sakai N., et al. Eosinophil involvement outside the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 22 (7): 1531–1534.e2.
7. Gupta M., Haasnoot M.L., Mookhoek A., et al. A multicenter, retrospective cohort study on the diagnosis, treatment and natural history of eosinophilic gastrointestinal disorders in the Netherlands. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 7338.
8. Li K., Ruan G., Liu S., et al. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2023; 136 (8): 899–909.
9. Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., et al. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2019; 12 (3): 239–245.
10. Yang H.R. Update on eosinophilic gastrointestinal disease beyond eosinophilic esophagitis in children. *Clin. Exp. Pediatr.* 2023; 66 (6): 233–239.
11. Dellon E.S., Peterson K.A., Murray J.A., et al. Anti-Siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (17): 1624–1634.
12. Rienzo-Madero B., Kajomovitz-Bialostozky D., Martinez-Munive Á., et al. Eosinophilic enteritis presenting as intestinal obstruction: case report and review of the literature. *Cir. Cir.* 2023; 91 (5): 709–712.
13. Shoda T., Taylor R.J., Sakai N., et al. Common and disparate clinical presentations and mechanisms in different eosinophilic gastrointestinal diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024; 153 (6): 1472–1484.
14. Dellon E.S., Khoury P., Muir A.B., et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions. *Gastroenterology.* 2022; 163 (1): 59–76.
15. Licari A., Votto M., D'Auria E., et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children: a practical review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020; 16 (2): 106–114.
16. Visaggi P., Ghisa M., Barberio B., et al. Treatment trends for eosinophilic esophagitis and the other eosinophilic gastrointestinal diseases: systematic review of clinical trials. *Dig. Liver Dis.* 2023; 55 (2): 208–222.
17. Dellon E.S., Spergel J.M. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130 (1): 21–27.
18. Sonnenberg A., Turner K.O., Singhal A., et al. Prevalence and concordant occurrence of esophageal, gastric, duodenal, and colonic eosinophilia. *Dis. Esophagus.* 2020; 33 (10): doaa064.
19. Watanabe S., Uchida H., Fujii R., et al. The efficacy of dupilumab in induction and maintenance of remission in an adult patient with steroid-dependent eosinophilic enteritis (EoN). *Clin. J. Gastroenterol.* 2023; 16 (4): 527–531.

Eosinophilic Enteritis: Diagnostic Features

I.V. Kozlova, PhD, Prof., A.L. Pakhomova, PhD, T.A. Tikhonova, PhD, A.M. Napsheva, PhD, L.I. Lekareva, PhD
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University)

Contact person: Tatyana A. Tikhonova, jdipisma@mail.ru

The article is devoted to the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of eosinophilic enteritis. Using the example of a clinical case, we demonstrate the difficulties of diagnosing the mucosal and serous forms of eosinophilic enteritis. The episodes of the disease were intermittent and were regarded as manifestations of food poisoning and acute pancreatitis. The diagnosis was verified based on histological data, 9 years after the onset of the disease. During the examination, other causes of tissue eosinophilia were excluded.

Keywords: eosinophilic enteritis, clinical case, diagnosis, treatment



¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Многопрофильный
центр современной
медицины «Евромед»,
Омск

³ Клинический
диагностический
центр, Омск

Оценка эффективности терапии фиксированной комбинацией домперидон-омепразол и комбинацией итоприда гидрохлорид и омепразол у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В.А. Ахмедов, д.м.н., проф^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Вадим Адильевич Ахмедов, v_akhmedov@mail.ru

Для цитирования: Ахмедов В.А. Оценка эффективности терапии фиксированной комбинацией домперидон-омепразол и комбинацией итоприда гидрохлорид и омепразол у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Эффективная фармакотерапия. 2025; (31): 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-48-54

Цель – сравнительная оценка эффективности терапии пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с использованием фиксированной комбинации домперидон + омепразол и комбинации препаратов итоприда гидрохлорида и омепразола в отношении уменьшения клинической симптоматики и эндоскопических проявлений заболевания.

Материал и методы. В исследование было включено 60 пациентов с эрозивной ГЭРБ, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы назначали терапию комбинацией итоприда гидрохлорида и омепразола (Ганатон и Омес), а второй – монотерапию Омезом ДСР. Всех пациентов тестировали по опроснику FSSG – Frequency Scale for the Symptoms of GERD (шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ) на исходном уровне, через две недели от старта терапии и через четыре недели лечения, всем пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию до и через четыре недели лечения. Первичной целью исследования была оценка купирования симптомов у пациентов с ГЭРБ, а вторичной – частота эндоскопического излечения эзофагита.

Результаты. У обследованных пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение симптомов ГЭРБ по опроснику FSSG по сравнению с исходным уровнем. При этом в первой группе (итоприда гидрохлорид и омепразол) наблюдалось более быстрое и выраженное снижение баллов по шкале FSSG на визите 2. При проведении оценки эндоскопического состояния слизистой оболочки пищевода через четыре недели терапии было выявлено, что в первой группе отмечалось эндоскопически верифицированное излечение у 28 (93,3%) пациентов, а во второй группе – у 24 (80%) пациентов, вторая степень рефлюкс-эзофагита выявлялась у 2 (6,67%) пациентов первой группы и у 6 (20%) пациентов второй группы. Более благоприятный профиль переносимости терапии отмечался у пациентов первой группы, где у 2 (6,7%) наблюдаемых присутствовало головокружение. Во второй группе у 7 (23,3%) пациентов отмечалась головная боль.

Заключение. Терапия комбинацией итоприда гидрохлорид + омепразол продемонстрировала более высокие показатели клинической и эндоскопической эффективности, а также лучшую переносимость у пациентов с эрозивной ГЭРБ.

Ключевые слова: ГЭРБ, лечение, итоприда гидрохлорид, омепразол, домперидон, Ганатон, Омез, Омез ДСР, сравнение, переносимость лечения



Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое заболевание, которое приводит к попаданию желудочного содержимого в пищевод [1]. Распространенность ГЭРБ в Российской Федерации, по результатам недавно опубликованного обобщенного метаанализа с включением шести исследований с участием 34 192 человек, составила 25,605% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 17,913–34,147), то есть болезнь встречается у каждого четвертого жителя страны [1].

Аналогичные данные по распространенности ГЭРБ были получены в США, где частота заболевания составила 20%, при этом расходы на диагностику и терапию ГЭРБ оказывают значительное влияние на экономику страны и качество жизни пациентов [2]. В настоящее время наиболее распространенным проявлением ГЭРБ является неэрозивная рефлюксная болезнь – 30%, в то время как эрозивный эзофагит и пищевод Баррета встречаются несколько реже [2]. В качестве терапевтических подходов к ведению пациентов с ГЭРБ обычно используются рекомендации по изменению образа жизни и препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), однако в последнее время резистентность к ИПП становится все более распространенной проблемой. Важно отметить, что нарушения перистальтики пищевода, включая ее снижение, часто связаны с резистентной к ИПП ГЭРБ [3]. В то время как более 73% пациентов с ГЭРБ демонстрируют либо нормальную, либо неклассифицированную моторику пищевода при манометрии, у пациентов с резистентной ГЭРБ часто наблюдается ослабленная или неэффективная моторика пищевода в пределах тела пищевода [3]. Кроме того, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), который включает обратный отток содержимого двенадцатиперстной кишки в пищевод, в значительной степени связан с формированием резистентной к ИПП ГЭРБ и встречается примерно у 88% пациентов с этим заболеванием [3]. Нарушения опорожнения желудка также являются существенной причиной гастроэзофагеального рефлюкса с формированием эрозивного эзофагита и могут быть вызваны чрезмерным потреблением пищи, нарушением перистальтики желудка, уменьшением эффективного объема желудка, снижением аккомодации желудка или повышением внутрижелудочного давления [3]. В связи с этим встает вопрос об оптимизации терапии пациентов с ГЭРБ путем влияния на патогенетические механизмы заболевания с помощью комбинированной терапии ИПП совместно с препаратами группы прокинетики у пациентов с эрозивным эзофагитом, что и послужило целью данного исследования.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности терапии пациентов с эрозивной ГЭРБ с использованием фиксированной комбинации домперидон + омепразол и комбинации итоприда гидрохлорида и омепразола в отношении уменьшения клинической симптоматики и эндоскопических проявлений заболевания.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведено неинтервенционное когортное одноцентровое проспективное наблюдательное исследование 60 пациентов с эрозивной

формой ГЭРБ в условиях реальной клинической практики врача-гастроэнтеролога. В исследование были включены мужчины и женщины от 18 до 60 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и жалобами на изжогу и регургитацию, а также эндоскопически подтвержденным наличием эзофагита. Оценку наличия ГЭРБ проводили на амбулаторном приеме (визит 0, день 0) по валидированному опроснику FSSG – Frequency Scale for the Symptoms of GERD (шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ). Опросник FSSG включает в себя 12 вопросов, где каждому из ответов присваивается оценка частоты симптома: 0 (никогда), 1 (редко), 2 (иногда), 3 (часто) и 4 (всегда). При показателе 8 баллов и более опросник FSSG продемонстрировал чувствительность 62% и специфичность 59% для рефлюкс-эзофагита на основе эндоскопического обследования. При показателе 10 баллов и более опросник показал чувствительность 55% и специфичность 69% [4]. Опросник предназначается для пациентов с ГЭРБ – в серии валидационных исследований была продемонстрирована надежная корреляция оценки по FSSG с результатами эндоскопического обследования [4].

Таким образом, при выявлении суммы баллов ≥ 8 по опроснику FSSG и совокупности жалоб пациенту устанавливался диагноз ГЭРБ, и далее его направляли на эзофагогастроудоденоскопию (ЭГДС) для подтверждения наличия эрозивного эзофагита.

Из исследования исключали пациентов, регулярно принимающих препараты из группы прокинетики; трибутилин; препараты с антихолинергическим действием (атропин, бутилскопаломин); препараты, действующие аналогично ацетилхолину (М-холиномиметики); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ацетилхолин, неостигмин); другие ингибиторы протонной помпы; алгинаты и антациды. Препараты из списка запрещенной терапии пациенты не должны были принимать на протяжении одного месяца до включения в исследование.

После проведения ЭГДС были отобраны 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ, которые далее были случайным образом разделены на две группы по 30 человек, терапию всем назначали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ГЭРБ. На визите 1 (день 1) пациентам первой группы ($n = 30$) назначали терапию препаратом итоприда гидрохлорид (Ганатон) в таблетированной форме по 50 мг три раза в день (150 мг в сутки) в сочетании с препаратом омепразол (Омез) по 20 мг один раз в день (20 мг в сутки). Пациентам второй группы ($n = 30$) была назначена фиксированная комбинация домперидон + омепразол (Омез ДСР) 30 мг + 20 мг один раз в день.

Повторная оценка симптомов по опроснику FSSG проходила на визите 2, спустя две недели от старта терапии. Визит 3 проводили через четыре недели от начала лечения, в ходе него оценивали динамику баллов по опроснику FSSG и повторно выполняли ЭГДС для контроля эндоскопической картины эзофагита по классификации Савари – Миллера. Оценку безопасности и переносимости терапии проводили на каждом визите (рис. 1).

Первичной целью исследования было проведение сравнительной оценки эффективности терапии комбинацией препаратов итоприда гидрохлорид и оме-

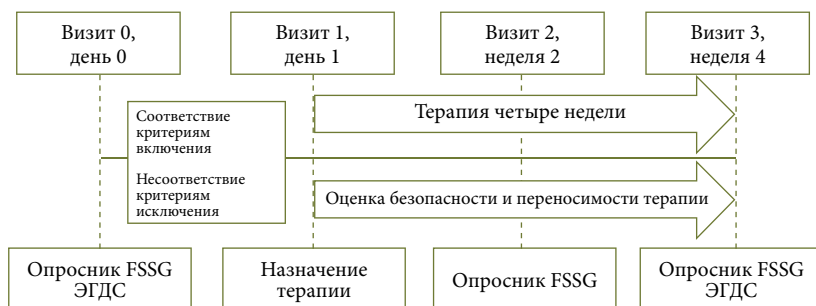


Рис. 1. Дизайн исследования по оценке терапии эрозивной формы ГЭРБ

препаратов с фиксированной комбинацией домперидон + омепразол в отношении купирования симптомов у пациентов с ГЭРБ.

Вторичной целью исследования было проведение сравнительной оценки эффективности терапии комбинацией препаратов итופрида гидрохлорид и омепразол с фиксированной комбинацией домперидон + омепразол в отношении эндоскопического излечения эзофагита.

Первичная конечная точка исследования – оценка эффективности терапии комбинацией препаратов итоприда гидрохлорид и омепразол или фиксированной комбинацией домперидон + омепразол в отношении купирования симптомов у пациентов с ГЭРБ, оцененная по опроснику FSSG, с фиксированием изменения баллов на визите 3 (четвертая неделя терапии) по сравнению визитом 0 (день 0).

Вторичные конечные точки исследования:

1. Оценка эффективности терапии комбинацией препаратов итоприда гидрохлорид и омепразол или фиксированной комбинацией домперидон + омепразол в отношении эндоскопического излечения эзофагита. Частичное излечение оценивали как снижение минимум на один пункт по классификации Савари – Миллера, полное излечение оценивали как отсутствие патологических изменений со стороны слизистой оболочки пищевода на визите 3 (четвертая неделя терапии) по сравнению визитом 0 (день 0).

2. Оценка эффективности терапии комбинацией препаратов итоприда гидрохлорид и омепразол или фиксированной комбинацией домперидон + омепразол в отношении купирования симптомов у пациентов с ГЭРБ, оцененная по опроснику FSSG, с фиксированием балльного улучшения результатов на визите 2 (вторая неделя терапии) по сравнению визитом 0 (день 0).

Безопасность и переносимость терапии оценивали путем регистрации нежелательных реакций на протяжении всего периода наблюдения.

Критерии включения в исследование:

- 1) мужчины и женщины от 18 до 60 лет;
- 2) диагностированная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (FSSG > 8), жалобы на изжогу и регургитацию;
- 3) наличие эзофагита, подтвержденного при эндоскопическом исследовании пищевода.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к назначению препаратов Ганатон, Омез, Омез ДСР;

2) неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), функциональная изжога, гиперсенситивный рефлюксный синдром (или гиперсенситивный пищевод), наличие метаплазии слизистой оболочки пищевода, в т.ч. пищевода Баррета;

3) пациенты, принимавшие какие-либо ИПП и/или прокинетики в течение четырех недель до включения в исследование;

4) беременность, грудное вскармливание.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения STATA 15.0 (StataCorp LLC, США). Непрерывные переменные проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) и проанализированы с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения непрерывных переменных, распределение которых отличалось от нормального, использован непараметрический U-критерий Манна – Уитни; результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$ (медиана [нижний; верхний квартили]). Категориальные данные описаны как абсолютные частоты и проценты (абс. (%)) и сравнены с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона или точного критерия Фишера, где это было необходимо. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с изменением балльной оценки по шкале FSSG, использована множественная линейная регрессия. Результаты представлены в виде коэффициентов регрессии (β) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ пациентов по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) не выявил статистически значимых различий между двумя группами. В каждую из исследуемых групп было включено по 30 пациентов (24 мужчины и 6 женщин). ИМТ пациентов первой группы составлял $27,30 \text{ кг/м}^2 [25,60-28,40]$, а второй группы – $27,45 \text{ кг/м}^2 [25,70-28,40]$, $p = 0,94$. Подробные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При проведении исходного анализа результатов по опроснику FSSG статистически значимых различий между группами пациентов выявлено не было. В обеих группах медиана (IQR) по шкале FSSG составила $10,00 [10,00-11,00]$, $p = 0,1688$ по критерию Манна – Уитни.

При оценке исходных данных, полученных в ходе эндоскопического исследования пищевода, обе группы также были сопоставимы (табл. 2).

При проведении оценки эффективности терапии у пациентов в отношении купирования симптомов ГЭРБ по опроснику FSSG (первичная конечная точка) у всех включенных пациентов в обеих группах отмечалось статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем.

При анализе динамики изменения баллов по шкале FSSG была отмечена статистически значимая разница между группами лечения как на визите 2, так и на визите 3 в пользу группы итоприда гидрохлорид и омепразола (медиана FSSG на визите 2 составила $3,00 [3,00-5,00]$ для первой группы и $5,50 [4,00-6,00]$ для второй группы, $p = 0,0002$ по кри-



терию Манна – Уитни. Медиана FSSG на визите 3 составила 0,00 [0,00– 0,00] для первой группы и 1,00 [0,00– 1,00] для второй группы, $p = 0,0020$ по критерию Манна – Уитни). Снижение баллов по шкале FSSG на визите 2 (неделя 2) по сравнению с исходным уровнем было более быстрым и выраженным в группе пациентов, получавших итоприда гидрохлорид и омепразол (медиана снижения -7,00, IQR [-7,00–(- 6,00)] для первой группы и -4,50, IQR [-6,00–(- 4,00)] для второй группы, $p = 0,0006$ по критерию Манна – Уитни) (рис. 2).

Как видно из рис. 2, у пациентов обеих групп отмечалось снижение баллов (частоты симптомов) по опроснику FSSG, статистически значимое уже ко второй неделе терапии и продолжающееся далее до четвертой недели. Также при сравнении снижения баллов по шкале FSSG в первой и второй группах была достигнута статистически значимая разница между исходным уровнем и визитом 2, с последующим уменьшением этой разницы к визиту 3. Для более детальной оценки значимости данного снижения симптомов была построена смешанная линейная модель, где зависимая переменная – балл FSSG; независимые переменные: группа лечения (group), длительность лечения (week), взаимодействие группа $\times$ время (group $\times$ week). Оценка параметров проведена методом максимального правдоподобия (ML). Модель показала высокую предсказательную способность: Wald $\chi^2(5) = 1858,88$; $p < 0,001$ (табл. 3).

Результаты изменения баллов по шкале FSSG (табл. 3) продемонстрировали более высокий уровень ответа пациентов на терапию комбинацией препаратов итоприда гидрохлорид и омепразол по сравнению с терапией фиксированной комбинацией омепразол + домперидон.

При проведении ЭГДС для оценки состояния слизистой оболочки пищевода через четыре недели от начала терапии эндоскопически верифицированное излечение наблюдалось у 28 (93,3%) пациентов первой группы и у 24 (80%) пациентов второй группы. Наряду с этим степень II рефлюкс-эзофагита присутствовала у 2 (6,67%) пациентов первой группы и у 6 (20%) пациентов второй группы (рис. 3).

В ходе оценки безопасности и переносимости терапии на протяжении всего периода лечения в первой группе у 2 (6,7%) пациентов отмечалось головокружение, во второй группе у 7 (23,3%) пациентов присутствовала головная боль. Таким образом, нежелательные реакции отсутствовали у 93,3% пациентов первой группы и у 76,7% пациентов второй группы. Прекращения терапии в связи с возникновением перечисленных нежелательных реакций не потребовалось ни у одного из пациентов.

Обсуждение

На сегодняшний день вопрос оптимизации лечения пациентов с эрозивной ГЭРБ до сих пор не решен, что обуславливает поиск новых стратегий. Основным компонентом терапии ГЭРБ является устранение закисления в пищеводе с помощью блокады продукции соляной кислоты ингибиторами протонной помпы, однако следует принять во внимание, что даже самые эффективные на сегодняшний день ИПП не влияют на первопричину

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Группа, медиана [IQR]	Мин – макс	N	Среднее значение (SD)
Возраст, лет			
<i>t-тест</i> ($p = 0,0567$)			
<i>Манна – Уитни</i> ($p = 0,0506$)			
Все пациенты, [32,50–43,00]	39,00 [32,50–43,00]	60	38,18 (7,95)
Первая группа (итоприда гидрохлорид и омепразол), 41,00 [34,00–45,00]	28,00–55,00	30	40,13 (7,01)
Вторая группа (фиксированная комбинация домперидон + омепразол), 38,00 [29,00–42,00]	23,00–55,00	30	36,23 (8,46)
Рост, см			
<i>t-тест</i> ($p = 0,8350$)			
<i>Манна – Уитни</i> ($p = 0,8704$)			
Все пациенты, 178,50 [175,50–182,00]	159,00–190,00	60	177,13 (7,34)
Первая группа (итоприда гидрохлорид и омепразол), 178,00 [170,00–182,00]	162,00–190,00	30	176,93 (7,47)
Вторая группа (фиксированная комбинация домперидон + омепразол), 179,00 [176,00–182,00]	176,00–182,00	30	177,33 (7,34)

Таблица 2. Исходные результаты эндоскопической картины пищевода по классификации Савари – Миллера

Группы пациентов	Степень тяжести рефлюкс-эзофагита				Всего
	I	II	III	IV	
Итоприда гидрохлорид и омепразол	1 (3,3%)	20 (66,7%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	30 (100%)
Домперидон + омепразол	1 (3,3%)	19 (63,3%)	10 (33,3%)	0 (0%)	30 (100%)

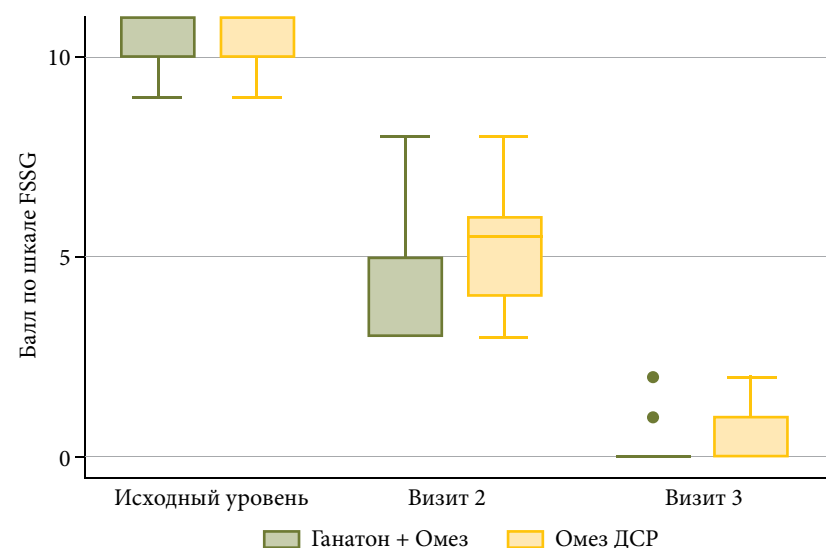


Рис. 2. Динамика симптомов ГЭРБ по шкале FSSG

болезни – нарушенную функцию запирающего механизма кардии, моторику желудка и двенадцатиперстной кишки. В связи с этим ИПП не способны устранять симптомы, связанные непосредственно с нарушениями моторики пищевода и желудка, гиперчувствительно-

Таблица 3. Динамика симптомов у пациентов обеих групп

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	p	95% ДИ	Интерпретация
Константа	10,1	0,181	< 0,001	[9,74; 10,45]	Исходный уровень симптомов (первая группа – итоприд + омепразол, день 0)
Вторая группа (фиксированная комбинация домперидон + омепразол)	0,23	0,255	0,361	[-0,27; 0,55]	Разница на исходном уровне незначима
Вторая неделя терапии	-6,3	0,183	< 0,001	[-6,65; -5,94]	Снижение в первой группе ко второй неделе терапии
Четвертая неделя терапии	-9,9	0,183	< 0,001	[-10,25; -9,54]	Снижение в первой группе к четвертой неделе терапии
Вторая группа × вторая неделя терапии	1,33	0,259	< 0,001	[0,83; 1,84]	Меньшее снижение во второй группе по сравнению с первой группой (вторая неделя терапии)
Вторая группа × четвертая неделя терапии	0,27	0,259	0,303	[-0,24; 0,77]	Меньшее снижение во второй группе по сравнению с первой группой (четвертая неделя терапии)

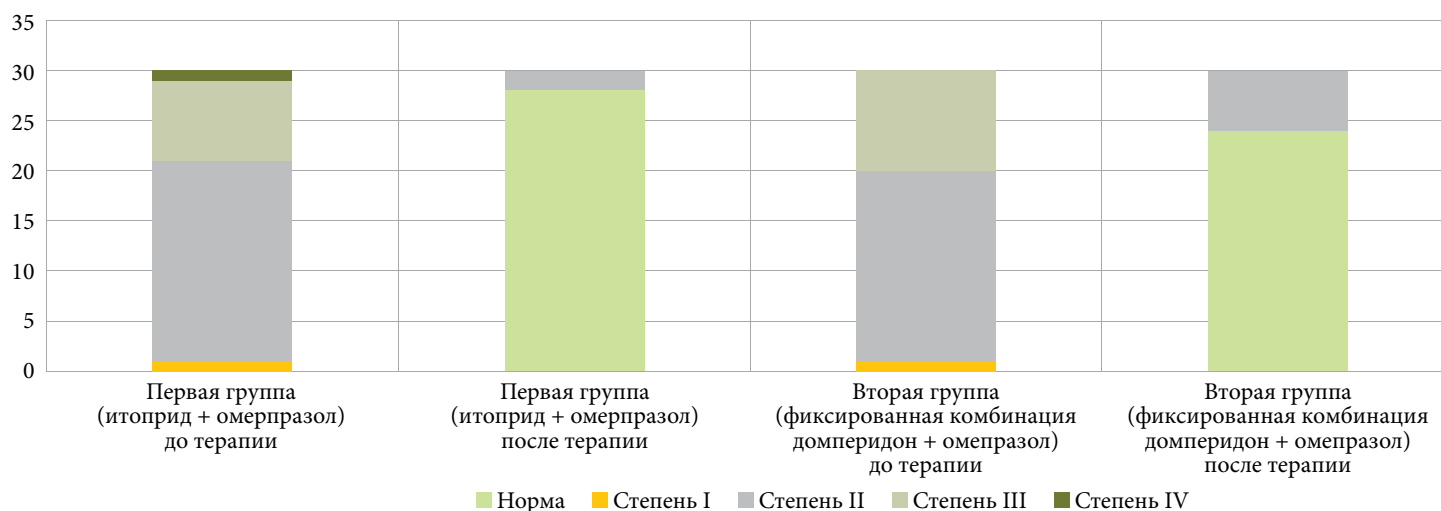


Рис. 3. Оценка эффективности эндоскопического излечения эзофагита по классификации Савари – Миллера

стью желудка к растяжению [5]. Помимо этого, активно применяемая в лечении пациентов с ГЭРБ терапия ингибиторами протонной помпы все больше сталкивается с проблемой резистентности заболевания к данной группе препаратов, одной из причин которой является снижение перистальтики пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера [1]. В связи с этим добавление к терапии ГЭРБ препаратов из группы прокинетиков является не только патогенетически обоснованным выбором, но и способствует преодолению резистентности к ИПП [3], что делает данную группу лекарственных средств неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов на старте лечения ГЭРБ наряду с ИПП. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке в нашей стране представлены различные прокинетики, в том числе итоприда гидрохлорид и домперидон.

Домперидон является антагонистом допаминовых (D) рецепторов, блокирует периферические D2-рецепторы в триггерной зоне хеморецепторов, оказывает прокинетическое действие в желудке и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер [6]. В настоящее время домперидон не разрешен к продаже в Соединенных Штатах из-за опасений по поводу

риска сердечных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти [7]. В 2014 г. Европейское медицинское агентство выпустило рекомендации по применению домперидона с учетом опасений, связанных с его профилем безопасности со стороны сердца, и ограничений применения в соответствии с клиническими показаниями, возрастом, продолжительностью терапии и суточной дозировкой лекарственного препарата. Согласно этим рекомендациям, следует ограничить длительность лечения домперидоном до одной недели, назначать препарат только для купирования симптомов тошноты и рвоты, а также избегать использования у пациентов старше 60 лет [8]. Одним из путей повышения безопасности терапии домперидоном является применением формы с замедленным высвобождением, что реализовано в препарате Омез ДСР и позволяет использовать его в терапии пациентов с ГЭРБ в течение более длительного времени. Наряду с этим имеются противоречивые данные об эффективности совместного применения ИПП и домперидона у пациентов с ГЭРБ. Так, в исследовании Т. Taghvaei и соавт. было обнаружено, что добавление домперидона к ИПП не приводило к уменьшению симптомов или улучшению качества жизни пациентов с ГЭРБ [9].



Другим представителем группы прокинетиков является итоприда гидрохлорид, обладающий двойным механизмом действия – ингибированием ацетилхолинэстеразы и антагонизмом к D2-рецепторам допамина. В результате действия итоприда увеличивается концентрация ацетилхолина, что приводит к усилению моторики желудка, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), ускорению процесса опорожнения желудка и улучшению гастродуоденальной координации. Итоприда гидрохлорид также оказывает противорвотный эффект вследствие взаимодействия с D2-допаминовыми рецепторами, расположенными в хеморецепторной триггерной зоне продолговатого мозга. [10]. Важной особенностью итоприда гидрохлорида является его действие на полный спектр диспепсических симптомов [10] и возможность длительного использования [11], что позволяет обоснованно применять препарат у пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ, связанными с нарушениями моторики. Итоприда гидрохлорид способствует развитию быстрого и стойкого клинического эффекта, облегчая симптомы диспепсического характера [11, 12]. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью итоприда гидрохлорид уменьшает количество проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и уменьшает продолжительность времени с высокой кислотностью в пищеводе ($\text{pH} < 4$) [10]. Таким образом, итоприда гидрохлорид нормализует моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что приводит к уменьшению замедленного выведения соляной кислоты из пищевода и способствует более эффективному контролю симптомов ГЭРБ [13].

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, от других прокинетиков итоприда гидрохлорид отличается отсутствием ограничений по длительности применения и благоприятным профилем безопасности. При использовании итоприда гидрохлорида в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную активность НПС и моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию, восстанавливает гастродуоденальную координацию [14] и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги [15] – одного из основных симптомов ГЭРБ.

Также в недавно проведенном ретроспективном исследовании сочетанного применения итоприда гидрохлорида с ИПП при лечении ГЭРБ было продемонстрировано статистически значимое уменьшение симптомов при

применении комбинированной терапии по сравнению с применением только ИПП. При этом итоприда гидрохлорид продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и отсутствие каких-либо лекарственных взаимодействий или серьезных побочных эффектов, которые могли бы привести к осложнениям терапии [16].

Результаты приведенного исследования подтверждают данные о патогенетически обоснованном включении прокинетиков в терапию ГЭРБ – у обследованных пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии было зафиксировано снижение баллов симптомов по опроснику FSSG. При анализе динамики изменения баллов по шкале FSSG была отмечена статистически значимая разница между группами лечения как на визите 2, так и на визите 3 в пользу группы итоприда гидрохлорид + омепразол. Снижение баллов по шкале FSSG на визите 2 по сравнению с исходным уровнем было более быстрым и выраженным в группе пациентов, получавших итоприда гидрохлорид и омепразол. Аналогичные результаты эффективности через четыре недели терапии были отмечены и по данным эндоскопии – у пациентов первой группы было отмечено эндоскопически верифицированное излечение у 93,3% пациентов, а во второй группе – у 80% пациентов, степень II рефлюкс-эзофагита была выявлена у 6,67% пациентов первой группы и у 20% пациентов второй группы. Что касается переносимости лечения, то лучшая переносимость была констатирована у пациентов первой группы – у 2 (6,7%) пациентов отмечалось головокружение, при этом во второй группе у 7 (23,3%) пациентов отмечалась головная боль.

Заключение

Таким образом, добавление прокинетического агента итоприда гидрохлорид к монотерапии ингибитором протонной помпы является обоснованной стратегией ведения пациентов с ГЭРБ вследствие воздействия на патогенетический механизм возникновения рефлюкса путем усиления сокращения гладкой мускулатуры, увеличения перистальтики желудочно-кишечного тракта, усиления тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорения опорожнения желудка.

На основании полученных данных можно сделать вывод о более высокой клинической и эндоскопической эффективности и о более благоприятном профиле безопасности комбинированной терапии препаратами Ганатон и Омез по сравнению с терапией препаратом Омез ДСР у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. ●

Литература

1. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. Терапевтический архив. 2024; 96 (8): 751–756.
2. Shaqran T.M., Ismael M.M., Alnuaman A.A., et al. Epidemiology, causes, and management of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Cureus. 2023; 15 (10): e47420.
3. Wang G., Zhu C., Yin J. Etiology and treatment options for refractory gastroesophageal reflux disease: a scope review. Clinics (Sao Paulo). 2025; 80: 100763.
4. Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А. и др. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли дополнительный опросник терапевту, врачу общей практики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 2 (150): 167–173.



5. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека. 2009; 2: 1–5.
6. Ливзан М.А., Корпачева О.В., Бикбаева Г.Р., Романюк А.Е. Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога. Consilium Medicum. 2023; 25 (5): 301–307.
7. Domperidone IND Packet. 2021. <https://www.fda.gov/media/100064/download>.
8. EMA Domperidone-Containing Medicines. European Medicines Agency. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/domperidone-containing-medicines>.
9. Taghvaei T., Kazemi A., Hosseini V., et al. Evaluation of the additive effect of domperidone on patients with refractory gastroesophageal reflux disease; a randomized double blind clinical trial. Middle East. J. Dig. Dis. 2019; 11: 24–31.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, ЛС-002513.
11. Касьяненко В.И. Место и выбор прокинетики при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицинский совет. 2013; 2: 10–13.
12. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Маев И.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с болезнями пищевода врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения: эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, ахалазия кардии. Методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь. 2024; 1 (2): 1–30.
13. Małecka-Wojcieszko E. Itopride in the treatment of gastrointestinal motor disorders. Terapia. 2022; 11: 52–59.
14. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (5): 111–135.
15. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008; 3: 20–24.
16. Wasko-Czopnik D., Wiatrak B. The efficacy and safety of itopride as an add-on therapy to a proton pump inhibitor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Prz. Gastroenterol. 2024; 19 (1): 60–66.

Evaluation of the Efficacy of Therapy with a Fixed Combination of Domperidone-Omeprazole and a Combination of Itopride Hydrochloride and Omeprazole in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

V.A. Akhmedov, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ Omsk State Medical University

² Multidisciplinary Center for Modern Medicine “Euromed”, Omsk

³ Clinical Diagnostic Center, Omsk

Contact person: Vadim A. Akhmedov, v_akhmedov@mail.ru

Aim. Comparative evaluation of the effectiveness of therapy for patients with erosive gastroesophageal reflux disease (GERD) using a fixed dose combination of domperidone + omeprazole versus a combination of itopride hydrochloride and omeprazole in terms of reducing clinical symptoms and endoscopic manifestations of the disease.

Material and methods. The study included 60 patients with erosive GERD, who were divided into 2 groups. The first group was prescribed therapy with a combination of itopride hydrochloride + omeprazole (Ganaton + Omez), and the second – monotherapy with Omez DSR. All patients were tested using the FSSG questionnaire at baseline, 2 weeks after the start of therapy and after 4 weeks; all patients underwent esophagogastroduodenoscopy before and after 4 weeks of treatment. The primary aim of the study was to assess the relief of symptoms in patients with GERD, and the secondary was the frequency of endoscopic treatment of esophagitis.

Results. The examined patients in both groups showed a statistically significant improvement in GERD symptoms according to the FSSG questionnaire compared to the baseline. Moreover, Group 1 (itopride hydrochloride + omeprazole) showed a more rapid and significant decrease in FSSG scores at Visit 2. When assessing the endoscopic condition of the esophageal mucosa after 4 weeks of therapy, it was noted that endoscopically verified erosive defects healing was observed in 28 (93.3%) patients of the first group, and in 24 (80%) patients of the second group, grade II reflux esophagitis was detected in 2 (6.67%) patients of the first group and in 6 (20%) patients of the second group. Better tolerability profile was noted in patients of the first group, in whom 2 (6.7%) had dizziness. In patients of the second group, 7 (23.3%) had a headache. **Conclusion.** Omez + Ganaton combination is characterized by better clinical and endoscopic efficacy and tolerability at patients with erosive GERD.

Keywords: GERD, treatment, itopride hydrochloride, omeprazole, domperidone, Ganaton, Omez, Omez DSR, comparison, treatment tolerability

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





Первичный билиарный холангит: исторические аспекты

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.²,
В.И. Решетняк, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Василий Иванович Решетняк, vasilii.reshetnyak@yandex.ru

Для цитирования: Маев И.В., Винницкая Е.В., Решетняк В.И. Первичный билиарный холангит: исторические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 56–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-56-69

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени. Оно характеризуется возникновением апоптоза, некроза и разрушением холангиоцитов, что приводит к потере эпителиальной выстилки в мелких интралобулярных, интерлобулярных и септальных внутрипеченочных желчных протоках. Этот процесс сопровождается образованием антимитохондриальных аутоантител, развитием дуктулопатии и возникновением холестаза. Прогрессирующий характер этого состояния приводит к последующему развитию цирроза и печеночной недостаточности на поздних стадиях заболевания. Заболевание классифицируется как холангиопатия.

Обзор охватывает историческую эволюцию первоначальных названий заболевания, трансформацию и адаптацию его номенклатуры по мере появления, развития и внедрения в клиническую практику новых методов новых научных исследований. В обзоре также рассматриваются проблемы и возможности в лечении ПБХ с учетом появления новых научных данных. Кроме того, рассматривается значение новых молекулярных данных о нарушении выработки бикарбоната холангиоцитами в патогенезе ПБХ.

Ключевые слова: необструктивный билиарный цирроз, синдром Аддисона – Галла, гипертрофический цирроз Гано (болезнь Гано), ксантоматозный билиарный цирроз печени, первичный билиарный цирроз печени, первичный билиарный холангит

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с апоптозом, некрозом и деструкцией билиарного эпителия преимущественно мелких интрадольковых, междольковых и септальных желчных протоков, с образованием антимитохондриальных аутоантител (АМА) (аутоиммунный компонент) и развитием в терминальной стадии цирроза печени.

Открытие этого заболевания, первые описания его клинических, патологоанатомических, морфологических, лабораторных признаков, а также определение диагностических методов тесно связаны с появлением новых научных методов исследования. С этих позиций предлагается рассмотреть исторические аспекты открытия, описания и появления диагностических критериев этого заболевания.

Ранние описания ПБХ

Роль клинических и патологоанатомических методов в открытии заболевания

Раннее описание одного из кожных признаков заболевания, известного сегодня как первичный билиарный холангит, относится к середине XIX века. В 1851 г. в статье «О некоторых поражениях кожи – витилигоидеи – альфа-плана, бета-тубероза» (“On a certain affectation of the skin – vitiligoidea – alpha plana, beta tuberosa”), опубликованной Томасом Аддисоном (T. Addison, 1793–1860) и Вильямом Галлом (W. Gull, 1816–1890) в журнале *Guys Hospital Report*, было сделано первое описание кожных клинических признаков, которые, по наблюдению авторов, были связаны с патологией печени [1, 2]. Авторы обратили внимание на несколько необычные, редкие повреждения кожи, которые отличались от известных в то время витилиго и келоида. Для их

описания авторы ввели термин *vitiligoidea*, представив две формы этих изменений: *alpha plana* – образования в виде плоских бляшек вокруг глаз (которые мы теперь называем ксантелазмами) и *beta tuberosa* – плоские туберозные бугорки, возникающие в местах травм и других частях тела: на ушах, локтях, коленях и в складках кожи (которые мы теперь называем ксантомами) [1].

Ксантелазмы описывали и раньше. Так, в 1826 г. Райер опубликовал атлас кожных заболеваний, где впервые описал ксантелазмы вокруг глаз как «бляшки цвета замшевой кожи, слегка приподнятые над кожей, не теплые и не красные, иногда расположенные несколько симметрично» [3]. Однако до Т. Addison и W. Gull никто не связывал их появление с заболеванием печени.

В статье Т. Addison и W. Gull описали морфологию ксантелазм и проиллюстрировали их художественными репродукциями. Было зарегистрировано и описано пять наблюдений, три из которых по описанию напоминают заболевание, известное сегодня как первичный билиарный холангит. Возраст наблюдаемых пациентов составлял от 24 до 43 лет. Последующий анализ описания этих наблюдений показал, что выявленные кожные изменения у одной женщины соответствовали признакам туберозного склероза (*tuberous sclerosis*), у другой – эругивной ксантомы при сахарном диабете [2]. И только у трех женщин имеющиеся на коже ксантелазмы и плоские ксантомы сопровождалась длительной желтухой, кожным зудом, неприятными ощущениями в правом подреберье [2]. Несмотря на то что в то время гистологическое исследование для идентификации вовлеченности печени в патологический процесс было недоступно, Т. Addison и W. Gull справедливо заподозрили взаимосвязь появления *alpha plana* и *beta tuberosa* с поражением печени у данных пациентов [1, 4]. Нарушение функции печени при выявленных изменениях кожи Т. Addison и W. Gull назвали необструктивным билиарным циррозом. Учитывая значимость выявленной взаимосвязи кожных проявлений в диагностике повреждения печени, заболевание стали называть синдромом Аддисона – Галла. В последующие годы в английской, французской и немецкой научной литературе появился ряд клинических и экспериментальных работ, подтверждающих взаимосвязь появления ксантом и ксантелазм с заболеваниями печени, а также взаимосвязь с развивающимся циррозом печени и длительной обструктивной желтухой [3, 5, 6]. В некоторых из этих работ высказывались даже предположения о первичной роли ксантоматоза в возникновении билиарной непроходимости и развитии билиарного цирроза [5, 7, 8]. По результатам проведенных позже исследований аутопсийного материала, не обнаружили ксантоматозных изменений в эпителиальной выстилке желчных протоков, о чем писали Moxon, Fagge, Pye-Smith [5, 7, 8].

V. Hanot и внедрение термина «гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой» (*La cirrhose hypertrophique avec ictère chronique*)

Считается, что первое описание клинической картины заболевания, которое мы сегодня знаем как ПБХ, было сделано Виктором Чарльзом Ано (Victor Charles

Hanot, 1844–1896), французским врачом, известным своими работами в области гепатологии. В 1875 г. в Парижском университете Hanot представил свою докторскую диссертацию на тему «Гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой» (*La cirrhose hypertrophique avec ictère chronique*) [3, 9], в которой особо отметил, что для заболевания характерно значительное увеличение печени и длительная желтуха. Hanot обратил внимание на то, что увеличение печени не является первичным, как при портальном циррозе. Но оно носит постоянный характер и сохраняется на протяжении всего течения болезни, не подвергаясь регрессу впоследствии. На основании патологоанатомических данных было показано, что увеличение печени сопровождается обширным фиброзом [6]. Последний, как было отмечено позже, является характерным признаком заболевания. Hanot отмечал, что несмотря на отсутствие какой-либо видимой грубой обструкции печеночных протоков, основной причиной развивающегося хронического процесса в печени является препятствие оттоку желчи на уровне мелких внутripеченочных желчных протоков, что подтверждалось анатомическим и морфологическим соответствием при проведении вскрытия после смерти больных [3]. Hanot предположил, что возникновение препятствия для оттока желчи, скорее всего, связано с катаральным воспалением мельчайших разветвлений желчевыводящей системы, вызывающим внутripеченочную, а не внепеченочную непроходимость [3]. Из наблюдений Hanot и других авторов, а также из описанных экспериментальных работ становится ясно, что по мере развития заболевания вокруг желчных протоков возникает и распространяется клеточная инфильтрация, фибробластическая пролиферация и обструкция малых желчных ходов [3]. Также было замечено, что имеется отсроченное начало развития асцита и других осложнений, являющихся следствием портальной гипертензии. Заслуга Hanot состоит в том, что он в 1892 г. написал монографию «Гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой», в которой четко описал клиническую картину заболевания, отличную от вторичного билиарного цирроза [9]. При этом, правда, он ошибочно указал на возможную роль сифилиса в его происхождении [9]. Это заболевание одно время называли гипертрофический цирроз Гано, или болезнь Гано (в другой транслитерации – болезнь Ано) [4, 10].

Важность разработки химических и лабораторных методов для изучения заболевания

Определение состава ксантом, ксантелазм, изменения липидного состава крови и появление термина «ксантоматозный билиарный цирроз»

Первые сообщения о химическом составе ксантом и ксантелазм были сделаны Квинквандом (M. Quinquaud) в Париже в 1878 г. на заседании клинического общества [11]. В опубликованном докладе М. Quinquaud говорится, что ксантомы и ксантелазмы возникают «в случаях избытка жиров в крови».

По данным автора, содержание «жиров» в крови таких пациентов может превышать физиологическую норму в шесть и более раз [11]. На основании полученных данных автор делает заключение, что «изменение состава крови играет важную роль в развитии этого любопытного состояния».

В последующие годы ученые все чаще описывают клинические наблюдения с поражением печени, протекающие с длительной желтухой и сопровождающиеся кожными проявлениями в виде ксантом и ксантелазм [5, 12, 13]. В конце XIX века в основе описания заболевания лежали клинические признаки и результаты патологоанатомических вскрытий больных после их смерти [3].

В первой половине XX столетия разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые лабораторные методы, что сыграло важную роль в выявлении и распознавании лабораторных признаков заболевания у пациентов с диагнозом «синдром Аддисона – Галла»/«болезнь Гано». Появляется возможность оценить метаболизм липидов и установить липидный профиль, понять и расширить представления о механизмах образования ксантом и ксантелазм. S.J. Thannhauser и соавт. в конце 1930 – начале 1940 гг. на основании клинических признаков и с учетом биохимических данных выявили четкую взаимосвязь появления ксантом и ксантелазм с повышенным уровнем холестерина и лецитина (в четыре – восемь раз выше нормы) в сыворотке крови этих пациентов [14, 15]. S.J. Thannhauser и соавт. предположили, что причиной описанного состояния является дисбаланс образования и выведения холестерина. Несмотря на значительное повышение холестерина и лецитина, сыворотка крови остается прозрачной и не бывает «кремовой» [14, 16]. Появляются важные лабораторные признаки «синдрома Аддисона – Галла»/«болезни Гано»: повышение уровня холестерина и лецитина в плазме крови этих больных.

Кроме описания новых лабораторных признаков, авторы внесли существенные дополнения к известным (наличие ксантом и ксантелазм на коже, увеличение печени и селезенки, желтуха многолетней продолжительности) клиническим признакам [15]. S.J. Thannhauser и соавт. обратили внимание на то, что «все случаи, о которых сообщалось до сих пор», были представлены пациентами женского пола в возрасте от 30 до 50 лет [14, 17, 18], также они описали у этих пациентов в качестве одного из важнейших симптомов заболевания кожный зуд и отметили, что несмотря на высказанное V. Hanot предположение о том, что при заболевании имеется воспаление мелких желчных протоков, у пациентов отсутствуют характерные для воспаления лихорадка и/или озноб. С учетом наличия у больных циррозом ксантом и ксантелазм Н.Е. MacMahon и S.J. Thannhauser в 1949 г. предложили назвать это заболевание ксантоматозный билиарный цирроз, выделив его в качестве самостоятельной патологии [14]. При этом авторы отметили, что ксантоматозный билиарный цирроз нельзя относить в группу гиперхолестеринемическо-

го семейного ксантоматоза, поскольку «за прошедшее время в описанных случаях не было выявлено семейной заболеваемости» [14].

Тема генерализованного накопления липидов и развития ксантоматоза была успешно развита S.J. Thannhauser с коллегами [15] и впоследствии привлекла внимание известного липидолога XX столетия Эдварда Аренса-младшего (Е.Н. Jr. Ahrens) [19].

Е.Н. Jr. Ahrens и предложенный им термин «первичный билиарный цирроз»

Доктор Аренс (Е.Н. Jr. Ahrens, 1915–2000) внес огромный вклад в понимание метаболизма холестерина и в описание нарушения липидного обмена при заболевании печени, которое протекало с наличием ксантом и гиперлипидемией [16, 19, 20], что привело к улучшению диагностики ксантоматозного билиарного цирроза на более ранних стадиях. Его клиническое исследование по ПБХ – одно из наиболее часто цитируемых [16]. На основании наблюдения за 18 пациентками с ксантоматозным билиарным циррозом, Ahrens показал, что многие больные, несмотря на повышение уровня липидов в сыворотке крови, не имеют ксантом и ксантелазм, доказав таким образом существование предксантоматозной стадии у этих больных на стадии развитого холестаза. Предксантоматозная стадия, по данным Ahrens, характеризуется меньшей степенью обструкции желчевыводящих путей и менее выраженным повышением уровня липидов в сыворотке крови [16].

В своих исследованиях Ahrens показал, что большинство пациентов находится на «доксантоматозной» стадии, а «ксантоматозная» фаза, по его выражению, представляет собой лишь наиболее «тяжелую, драматичную» терминальную стадию развития болезни [16]. По мнению Ahrens, ксантоматоз при этом заболевании является вторичным, а заболевание протекает в три стадии: предксантоматозная, ксантоматозная и терминальная [16].

Ahrens также продемонстрировал возможность обратного развития ксантом и ксантелазм. Переход в выраженную ксантоматозную стадию и обратно зависит от степени повышения уровня холестерина и лецитина в сыворотке крови. Было показано, что, если липиды сыворотки остаются достаточно повышенными в течение длительного времени, можно прогнозировать появление ксантом кожи, а если по какой-либо причине обструкция будет устранена, можно ожидать, что липиды сыворотки упадут до нормального уровня и ксантомы рассосутся [16].

При этом, по данным Ahrens, изменения липидного профиля, приводящие к ксантоматозу кожи, разительно отличаются от тех, которые определяют наличие атероматоза артерий, в связи с чем у этих пациентов не было выявлено клинических, электрокардиографических или рентгенографических признаков атеросклероза или коронарной болезни [16]. Полемизируя с Thannhauser и его коллегами об определении «ксантоматозный билиарный цирроз», Ahrens подчеркивал неточность предложенного ими



Морфологические и электронно-микроскопические методы в изучении ПБХ

Морфологические классификации ПБХ

В 60-е гг. прошлого столетия Е. Rubin и соавт. [26] впервые описали спектр гистологических изменений печени, выявленных при ПБХ в биоптатах печени. Авторы отмечали, что первичное повреждение происходит в мельчайших желчных протоках, что сопровождается клеточной, гранулематозной реакцией в портальном тракте и в соединительной ткани, где есть лимфатические сосуды [26]. В интралобулярных желчных протоках, то есть в холангиолах и каналикулах, выявляются желчные тромбы. Поверхности паренхиматозных клеток печени, гепатоцитов, прилегающих к поврежденным каналикулам, подвергаются дегенеративным и даже некротическим изменениям [26]. В течение большей части болезни пациент остается внешне кажущимся здоровым, поскольку сами клетки печени повреждаются незначительно, а последствия портальной гипертензии и недостаточности печеночной функции проявляются только на поздних стадиях заболевания, когда через много лет болезнь подходит к своему фатальному завершению [3].

Прижизненные морфологические и гистохимические исследования биоптатов печени способствовали появлению морфологических классификаций, описывающих стадии развития ПБХ. В 1967 г. Scheuer [24] представил подробное описание четырех гистологических стадий этого заболевания (таблица). Чуть позже Н. Popper [27] и F. Schaffner [28] представили подробные морфологические изменения на различных стадиях заболевания и их взаимосвязь с клиническими признаками холестаза. Важную роль в развитии морфологических изменений авторы уделяют их взаимосвязи с нарушениями обмена желчных кислот [28]. В 1978 г. J. Ludwig и соавт. [25], проанализировав 219 индивидуальных биоптатов от 101 пациента с установленным морфологическим диагнозом «хронический негнойный деструктивный холангит» (первичный билиарный цирроз), предложили свою классификацию стадий заболевания (таблица).

Известный советский патоморфолог Леонид Иосифович Аруин отмечал, что морфологические изменения в биоптатах печени характеризуются своеобразной «мозаичностью» повреждений [29]. В гистологических препаратах всегда можно видеть признаки по меньшей мере двух стадий. Это связано с тем, что последовательное прогрессирование от одной стадии к другой может быть по-разному выражено в различных участках органа [29, 30].

Различные терминологические отклонения в названиях отдельных морфологических стадий ПБХ лишь подчеркивают, отражают и уточняют суть происходящих патологических процессов, но не противоречат друг другу. Так как описание стадий в этих классификациях основываются на

термина с учетом того, что ксантомы и ксантелазмы встречаются лишь в 5–10% случаев [14, 16]. При этом в значительной части ранних сообщений описаны пациенты с ксантоматозным билиарным циррозом на стадии желтухи и декомпенсированного цирроза. Практически все эти пациенты умирали от цирроза и печеночной недостаточности в течение примерно 10 лет после постановки диагноза [19, 21, 22]. В результате Ahrens и соавт. с учетом морфологического описания заключительной цирротической стадии болезни в 1950 г. обосновали и ввели термин «первичный билиарный цирроз» [19]. С этого времени термины «синдром Аддисона – Галла», «болезнь Гано» и «гипертрофический цирроз Гано» имеют исторический характер.

Ahrens обратил внимание на парадокс в липидном анализе крови при первичном и вторичном билиарном циррозах, который он предложил использовать для дифференциальной диагностики этих состояний [19]. Так, при первичном билиарном циррозе крупные желчные протоки всегда проходимы и по ним желчь может поступать в кишечник, но при этом отмечаются чрезвычайно высокие значения общего холестерина (в 4–8 раз выше нормы), а также лецитина (в 4–10 раз выше нормы) в сыворотке крови. При этом нейтральные липиды находятся на низких значениях [14, 16]. А вот при вторичном билиарном циррозе, связанном с полной обструкцией крупных желчных протоков и нарушением оттока желчи, такого значительного повышения уровня холестерина и лецитина, не наблюдается [14, 16].

По данным Ahrens, анализ липидов сыворотки крови, дополнительно к клиническим и патологоанатомическим данным, является решающим результатом для диагностики «первичного (ксантоматозного) билиарного цирроза». В 50-е годы прошлого столетия это привело к определенным успехам в улучшении диагностики этого заболевания на более ранних стадиях. Выявленные нарушения липидного статуса при ПБХ позже были подтверждены данными исследования желчи и гепатобиоптатов этих пациентов с помощью ³¹P-ЯМР-спектроскопии [23].

Со времени появления работ Ahrens и соавт. клинические, лабораторные и патологоанатомические аспекты «первичного билиарного цирроза» были установлены [3]. Было дано клиническое определение «первичного (ксантоматозного) билиарного цирроза», выяснены нарушения липидного обмена, вызванные этим заболеванием, и созданы предпосылки для более точных исследований гистопатологической эволюции заболевания [24, 25].

Наряду с предложенным анализом липидов сыворотки крови происходит разработка и совершенствование морфологических методов, а также внедрение в клиническую практику метода чрескожной пункционной биопсии печени. Это позволило проводить прижизненные гистохимические и морфологические исследования биоптатов печени, что, в свою очередь, способствовало улучшению диагностики заболевания на самых ранних его стадиях.

Морфологическая классификация стадий первичного билиарного холангита (адаптировано из [25])

Авторы	Морфологические данные по биопсии			
	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
P. Scheuer (1967)	Поражение протоков (Портальный гепатит с поражением протоков или перипортальный гепатит с поражением протоков, но без их пролиферации)	Пролиферация протоков (Перипортальный гепатит (и мостовидные некрозы?) с пролиферацией протоков, но без фиброза)	Рубцевание (Септальный фиброз, но без истинных регенеративных узелков)	Цирроз
H. Popper, P. Schaffner (1970)	Холангит (Портальный гепатит с повреждением протоков)	Пролиферация протоков (То же, что и в стадии II по P. Scheuer)	Прецирроз (То же, что и в стадии III по P. Scheuer)	Цирроз
J. Ludwig, E.R. Dickson, GSA McDonald (1978)	Портальная (Портальный гепатит)	Перипортальная (Перипортальный гепатит)	Септальная (Мостовидные некрозы или септальный фиброз по McDonald либо и то, и другое)	Цирроз

единых гистологических критериях, применимых ко всем образцам, и легко воспроизводимы, то эти классификации продолжают использоваться и в настоящее время, спустя многие десятилетия. Во всех классификациях заявлено, что на ранних стадиях имеются характерные изменения прежде всего в мелких желчных протоках. И лишь по мере прогрессирования холестаза происходит повреждение гепатоцитов и развивается фиброз (стадия III).

Как видно из таблицы, выделение четырех стадий заболевания принято всеми морфологами, но при этом лишь стадия IV заболевания всеми единодушно представлена как цирроз и соответствует общепринятым критериям этого состояния [29].

Электронно-микроскопические и адгезиометрические данные

При проведении электронно-микроскопических и электронно-гистохимических исследований биопсийного материала печени больных ПБХ в 1980 гг. были выявлены стереотипные изменения ультраструктуры, характерные для развернутой стадии заболевания: локальные расхождения гепатоцитов с увеличением межклеточных пространств; частичная гипертрофия и вакуолизация гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикула гепатоцитов; накопление в печеночных клетках липидных капель и образование миелоноподобных структур; изменение формы и структуры митохондрий, характеризующееся уменьшением числа крист внутренней мембраны [30].

Осмофильные миелоноподобные и холестерин-дигитониновые структуры, вероятнее всего, представляют собой внутриклеточно расположенные комплексы холестерина, фосфолипидов и желчных кислот, образующихся в ответ на холестаз [30]. Прямых доказательств повышенного содержания желчных кислот в гепатоцитах не существует. Однако накопление в печеночных клетках осмофильных миелоноподобных и холестерин-дигитониновых структур косвенно указывает на то, что повреждение гепатоцитов при

хроническом холестазе обусловлено накоплением в них желчных кислот. Нейтрализация последних происходит вследствие связывания с холестерином и фосфолипидами. Вероятнее всего, осмофильные миелоноподобные и холестерин-дигитониновые структуры и представляют собой такие комплексы.

Данные электронно-микроскопических исследований, показывающие нарушение межклеточных контактов при синдроме холестаза, согласуются с результатами оценки клеточной адгезии. Количественный адгезиометрический метод показал увеличение показателя разобщенности печеночных клеток при первичном билиарном холангите, свидетельствующее об ослаблении межгепатотарных взаимодействий (контактов) вследствие повышения давления в желчных капиллярах, возникающего в результате внутрипеченочного холестаза в мелких желчных протоках [31].

Существенным дополнением к выявленным электронно-микроскопическим и электронно-гистохимическим данным о нарушениях липидного и фосфорного обменов послужили исследования желчи и гепатобиоптатов пациентов с ПБХ с использованием ³¹P-ЯМР-спектроскопии [23].

S. Sherlock: анализ и критика термина «первичный билиарный цирроз»

С учетом того что цирроз у пациентов с ПБХ развивается лишь на поздних стадиях болезни, всемирно известный ученый, врач-гепатолог Шейла Шерлок (Sheila Sherlock, 1918–2001) уже в 1959 г. выразила свое несогласие с термином «первичный билиарный цирроз», предложенным Ahrens [22]. S. Sherlock удалось пронаблюдать серию пациентов с длительным доцирротическим течением [22]. Она описала 42 клинических наблюдения за пациентами с диагнозом ПБХ, которых она лично курировала в течение 15 лет [22]. При описании клинических признаков S. Sherlock подробно описывает сроки появления кожного зуда, желтухи, места появления ксантом и ксантелазм в зависимости от уровня повышения холестерина в плазме крови,



а также лабораторные отклонения активности показателей щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и гистологические изменения, полученные в результате исследования биопсийного и/или аутопсийного материала печени. По ее описаниям, у значительной части (20 (48%)) пациентов кожный зуд возникал задолго (от нескольких месяцев до 11 лет) до появления желтушности кожных покровов, однако у 14 (33%) пациентов зуд появился уже на фоне выраженной желтухи. Ксантомы на разгибательных поверхностях локтей, запястий, на поверхностях ягодиц, коленей и лодыжек наблюдались у 20 (48%) пациентов, которые имели высокие показатели холестерина в сыворотке крови. При этом S. Sherlock отмечала, что ксантоматозные отложения никогда не присутствовали в сухожильных оболочках. В шести случаях у пациентов были плоские ксантелазмы на веках. Повышение холестерина отмечалось не у всех пациентов, особенно на ранних стадиях патологического процесса. В нескольких случаях гепатомегалия была диагностирована при отсутствии каких-либо специфических жалоб (возможно, это было первое описание бессимптомного течения заболевания). Ни в одном случае не наблюдалось лихорадки или абдоминального болевого синдрома. Диагноз обычно верифицировался после хирургического вмешательства у 37 (88%) пациентов или по результатам биопсии печени. Последняя была выполнена у немногих пациентов, так как в начале 1950 гг. это была еще очень редкая процедура, которой успешно овладела S. Sherlock. В своих описаниях гистологической картины биоптатов печени она отмечала, что на ранних стадиях заболевания в морфологических препаратах наблюдались «полосы, которые состояли из молодой фиброзной ткани с моноклеарными клетками и которые содержали скудные, малозаметные желчные протоки с уплощенным эпителием и без просвета» [22]. Фиброз можно проследить в виде тонких полос, которые проникают внутрь печеночной дольки. Клетки печени при этом чрезвычайно хорошо сохранены и иногда кажутся гипертрофированными. И лишь на поздних стадиях отмечалось «развитие фиброзных перегородок, пересекающих печень, что приводило к искажению зональной архитектоники и «смешанной» картине портального и билиарного цирроза». S. Sherlock подчеркивала, что на ранних стадиях «первичного билиарного цирроза» узелковая регенерация незаметна, а нарушение основной архитектоники печени является очень поздним признаком, в связи с чем она предложила свой термин для обозначения этого заболевания: «хроническая внутрипеченочная обструктивная желтуха» [22], считая его более удачным и подходящим, хотя и более громоздким. Однако предложенное название не получило широкой поддержки и признания, а термин «первичный билиарный цирроз» просуществовал до 2015 г.

В середине 1960 гг. бурное развитие клинической иммунологии и иммунологических методов неожиданно послужило важным моментом для диагностики самых ранних стадий заболевания.

Иммунологические методы в изучении ПБХ

Развитие иммунологии и ее значение для изучения и диагностики ПБХ

Открытие классов и подтипов иммуноглобулинов в середине прошлого столетия привело к бурному развитию и активному внедрению в клиническую практику иммунологических методов. К середине 1960 гг., когда было установлено большинство клинических, лабораторных и гистопатологических признаков «первичного билиарного цирроза», на фоне развития иммунологии и иммунологических методов были высказаны предположения, что заболевание может иметь иммунологическую основу или что иммунная система является каким-то вспомогательным звеном в патогенезе.

F. Paronetto и соавт. [32] с помощью иммунологических методов обнаружили и описали антитела, направленные против белковых компонентов желчных протоков. Эти антитела также встречались в случаях вирусного гепатита (67%), вторичного билиарного цирроза (43%), внепеченочной билиарной обструкции (32%) и алкогольного цирроза печени (22%) [33].

В это же время Дебора Дониакх (Deborah Doniach, 1912–2004), известный в те годы в Британии иммунолог, обратилась к не менее известной Sheila Sherlock с предложением провести иммунологическое тестирование пациентов с «первичным билиарным циррозом», поскольку у некоторых пациентов при этом заболевании встречался тиреоидит Хашимото, при котором обнаруживались циркулирующие антитела к тиреоглобулину. А у кроликов с экспериментально вызванным тиреоидитом иногда наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация подобно той, которая встречалась в биоптатах печени при «первичном билиарном циррозе» [34]. Sherlock согласилась и поручила проведение иммунологических исследований при «первичном билиарном циррозе» Geoffrey Walker, одному из своих стажеров, увлекающемуся иммунологией. Результаты исследования с помощью иммунофлуоресцентного теста, в которое было включено 32 пациента с «первичным билиарным циррозом», показали, что добавление сыворотки крови больных к нефиксированным срезам щитовидной железы, желудка, почек и лимфоцитам периферической крови во всех случаях дает цитоплазматическую флуоресценцию [33]. Проведение иммунофлуоресцентного теста с сывороткой крови 33 пациентов контрольной группы с билиарной обструкцией или с другими видами холестаза продемонстрировало отсутствие цитоплазматической флуоресценции [33]. Антитела, выявленные в сыворотке крови пациентов с «первичным билиарным циррозом» и дающие флуоресценцию,

не обладали ни видовой, ни органной специфичностью. Представленные данные свидетельствовали о том, что большинство аутоантител, обнаруженных в сыворотке крови пациентов с «первичным билиарным циррозом» печени, направлены против субклеточных органелл или растворимых белков, которые присутствуют не только в печени, но и во многих других органах [35]. Дальнейшие иммунологические исследования показали, что антиген, реагирующий с сыворотками «больных первичным билиарным циррозом», расположен преимущественно в митохондриальной фракции гомогенатов тканей, полученных методом дифференциального центрифугирования [36]. Более того, исследования Р.А. Berg и соавт. [36] показали, что антиген расположен на внутренней мембране митохондрий. Полученные J.G. Walker, D. Doniach и S. Sherlock данные можно считать эпохальным открытием, которое позволило сделать два очень важных вывода [33, 36, 37]:

1. Положительный иммунофлюоресцентный тест является диагностическим для ПБХ, что впервые позволило отличить это заболевание от других заболеваний, протекающих с внутри- и внепеченочным холестазом;
2. Антиген, участвующий в иммунофлюоресцентном тестировании сывороток от пациентов с ПБХ, локализован на внутренней мембране митохондрий.

Исследования, проведенные в последующую четверть века, были направлены на определение и выявление антигена, к которому образуются митохондриальные антитела. Изучение ферментов, характерных для митохондрий, лизосом и микросом, подтвердило связь антигена с митохондриями. Высказывалось предположение, что этот антиген связан с митохондриальной АТФазой. Однако впоследствии выяснилось, что чистые фракции АТФазы, приготовленные другими методами, вообще не реагировали с сыворотками крови больных «первичным билиарным циррозом» [38].

Благодаря использованию различных иммунологических методов удалось выявить девять типов антител к различным антигенным структурам митохондрий (M1–M9) [39]. Специфическими для сывороток крови пациентов с ПБХ оказались M2-антигенные компоненты. Было показано, что наряду с M2 существуют и другие митохондриальные антигены и антитела к ним, представляющие интерес для диагностики и прогнозирования ПБХ [40]. Так, обнаружение анти-M9 связывают с ранними стадиями заболевания [41]. Митохондриальные анти-M4 и анти-M8 выявляются только у M2-положительных обследованных [40]. Их появление в сыворотке крови пациентов с ПБХ связывают с выраженным прогрессированием заболевания.

Развитие и использование молекулярно-генетических методов позволило путем клонирования сДНК митохондриального аутоантигена массой 74 кДа идентифицировать M2-антиген как компо-

нент E2-субъединицы пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса [41]. Антиген, реагирующий с сывороткой больных ПБХ, был охарактеризован как липопротеин [42], локализованный на внутренней митохондриальной мембране, что позже было подтверждено электронно-микроскопическими исследованиями F.B. Bianchi и соавт. [43]. Специфичность этого антигена для диагностики ПБХ поразительна [38].

Значение открытия митохондриальных антител для диагностики ПБХ

Помимо большого научного интереса, открытие митохондриальных антител дало возможность клиницистам дифференцировать две формы цирроза, что ранее вызывало определенные трудности. Тест на митохондриальные антитела оказался удивительно точным методом подтверждения диагноза ПБХ. АМА были обнаружены с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции более чем у 99% пациентов с ПБХ [44]. J.G. Walker и соавт. удалось показать, что ценность других тестов в дифференциальной диагностике ПБХ и билиарной обструкции весьма ограничена [33, 37]. В связи с этим тесты на митохондриальные антитела были рекомендованы в качестве альтернативы хирургическому исследованию для подтверждения диагноза ПБХ. Титры митохондриальных антител не коррелировали с продолжительностью симптомов, глубиной желтухи, уровнем γ -глобулина или активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов с ПБХ [37].

Иммунологические реакции и выявление АМА позволили с достаточной уверенностью ставить диагноз ПБХ даже в ранних случаях, когда клинические признаки отсутствуют или малоспецифичны. Было показано, что обнаружение значительного титра АМА (более 1 : 40) убедительно свидетельствует о наличии ПБХ, даже при отсутствии симптомов и при нормальном уровне щелочной фосфатазы в сыворотке крови [45]. Типичные, ранние гистологические признаки ПБХ могут быть обнаружены при исследовании биоптатов печени людей, у которых единственным признаком заболевания является положительный анализ сыворотки крови на АМА [45]. Наличие положительных митохондриальных антител в сыворотке крови у пациента с отклонениями или без отклонений в функциональных пробах печени убедительно свидетельствует о диагнозе ПБХ [44]. L.E. Munoz и соавт. [44] на примере 22 клинических наблюдений показали, что рутинный скрининг сыворотки на щелочную фосфатазу и холестерин автоматизированными методами и тестирование на АМА у пациентов с признаками холестаза привели к распознаванию «первичного билиарного цирроза» на ранней стадии его развития [44]. Именно с определением митохондриальных антител и более широким распространением рутинного скрининга биохимических тестов печени стало известно об истинной распро-

странности бессимптомного и субклинического течения заболевания.

Наряду с АМА у части пациентов с «первичным билиарным циррозом» были выявлены антинуклеарные антитела (АНА) [46]. По мнению G.Walker, поскольку стойкие и высокие титры антител характерны для небольшого числа признанных клинических печеночных синдромов, представляется вероятным, что в этих случаях антитела могут быть маркерами предрасположенности к аутоиммунитету [35]. Со временем это представление переросло в утверждение, а наличие АМА и АНА послужило поводом считать «первичный билиарный цирроз» прототипом аутоиммунного заболевания и описывать его как парадигматическую модель аутоиммунного заболевания, что в настоящее время ставится под сомнение некоторыми авторами [47–49]. Образование АМА в доклинической стадии заболевания послужило основанием для утверждения, что они запускают процесс повреждения и гибели холангиоцитов. Считается, что наличие высоких титров АМА у большинства (95%) пациентов с первичным билиарным циррозом и АНА примерно у 50% больных указывает на потерю толерантности В-клеток к собственным антигенам.

Открытие АМА однозначно стало краеугольным камнем в диагностике ПБХ при обследовании пациентов с холестатическими симптомами [50].

Выявляемые особенности появления начальных признаков и течения заболевания послужили основой для появления клинических классификаций стадий и вариантов течения ПБХ.

Некоторые классификации клинических стадий и вариантов течения ПБХ

В 1984 г. Н.В. Прока, ученик академика А.С. Логинова, исходя из начальных проявлений ПБХ, в своей кандидатской диссертации выделил следующие варианты начальных проявлений заболевания [51]:

- протекающие с признаками холестаза, но без желтухи (заболевание начинается с зуда кожи и является наиболее распространенным вариантом начала «первичного билиарного цирроза»);
- протекающие преимущественно с неспецифическими проявлениями (холецистоподобные и диспепсические, гематологические, суставно-мышечные и другие проявления);
- протекающие с картиной развернутого холестаза (заболевание начинается с сочетания кожного зуда и желтухи).

Классификация, предложенная Н. Sasaki и соавт. [52] в 1985 г., наиболее полно, кратко и точно отразила стадии клинического течения заболевания у большинства пациентов с ПБХ:

- ✓ бессимптомная стадия;
- ✓ стадия зуда;
- ✓ стадия желтухи;
- ✓ терминальная стадия.

Более подробное описание стадий течения ПБХ было представлено в классификации R. Pouyon [53], опубликованной в 1991 г.:

- доклиническая, асимптоматическая стадия (характеризуется появлением в крови АМА, умеренным повышением активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы и 5'-нуклеотидазы);
- клиническая стадия развития заболевания (обычно длится от 5 до 19 лет и характеризуется проявлением всех клинических признаков «первичного билиарного цирроза»);
- терминальная стадия заболевания с развитием фиброза, цирроза и его осложнений (портальная гипертензия, асцит, пищеводно-желудочные кровотечения).

Лечение

Улучшение диагностики ПБХ и предполагаемая аутоиммунная природа заболевания послужили основанием для применения кортикостероидов [54] и иммунодепрессантов [55]. По мнению ряда авторов, применение кортикостероидов приводит к уменьшению слабости, интенсивности кожного зуда, незначительному снижению активности щелочной фосфатазы в плазме крови [54] и даже к некоторому улучшению гистологической картины печени [54, 55]. Но по мере накопления опыта лечения пациентов с ПБХ кортикостероидами однозначного положительного терапевтического эффекта, как при других аутоиммунных заболеваниях, не наблюдалось. По мнению W.N. Mann, с тех пор как он впервые в 1960 г. начал использовать кортикостероиды для лечения пациентов с «первичным билиарным циррозом», у него сложилось впечатление, что их применение может оказывать благоприятное влияние на течение болезни, но все же он склонен считать, что они имеют ограниченную или незначительную терапевтическую ценность [3].

Первые обнадеживающие результаты применения иммунодепрессантов [55] типа азатиоприна [56], циклоспорина [57], а также других препаратов, таких как колхицин [58], метотрексат [59], хлорамбуцил [60], не получили подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях. Отсутствие терапевтического эффекта и тяжелые побочные эффекты послужили причиной отказаться от дальнейшего использования этих препаратов для лечения ПБХ.

Нарушение обмена меди и связанная с этим гиперпигментация кожных покровов при ПБХ послужили поводом для применения D-пенициллина у этих пациентов [61]. Однако использование D-пенициллина в рандомизированных контролируемых исследованиях не подтвердило положительных результатов при его применении. Связано это с тем, что медь при ПБХ накапливается в органах и тканях организма в нетоксической, связанной с церуплазмином форме, а применение препарата сопряжено с рядом побочных эффектов [62]. Кожный зуд является одним из ранних клинических признаков ПБХ с необходимостью нача-

ла лечения, которое не всегда может оказаться эффективным. Причины кожного зуда могут быть многообразны: отложение желчных кислот в эпидермисе, сопровождающееся их детергентным действием на миелиновую оболочку нервных волокон и раздражающим действием на нервные окончания; вовлечение опиоидных рецепторов и другие. Применение антагонистов опиоидных рецепторов (налуксон, налтрексон и др.) [63], ионообменных смол (холестирамин, холестипол и др.), фенобарбитала, рифампицина [64] способствует уменьшению интенсивности кожного зуда, наблюдаемому при ПБХ. Имеющиеся в литературе данные по использованию этих препаратов позволяют заключить, что все они оказывают кратковременное облегчение зуда, а механизм противозудного эффекта остается неизвестным. В последнее время считается, что эндогенные опиоиды могут модулировать сигнальные пути, участвующие в печеночном зуде, но вряд ли являются основными зудообразующими факторами при заболеваниях печени. Рифампицин рекомендовано использовать в качестве альтернативного препарата второй линии для лечения кожного зуда, связанного с хроническим холестазом. Но с учетом его гепатотоксичности этот препарат не должен применяться длительное время и у больных с третьей и четвертой стадиями ПБХ.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) как препарат первой линии в лечении ПБХ

В 1987 г. немецкие гепатологи U. Leuschner и W. Kurtz [65] сообщили о положительном эффекте УДХК у пациентов с «первичным билиарным циррозом». Препарат изучали во многих рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов со стадиями I–IV ПБХ, как с положительными, так и с неоднозначными результатами [66–68]. Клинические исследования показали, что пероральный прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут хорошо переносится больными и оказывает положительный терапевтический эффект при холестатических заболеваниях печени [69]. Авторы научных публикаций отмечают, что УДХК у большинства пациентов улучшает биохимические маркеры холестаза (щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза), замедляет прогрессирование заболевания, откладывает трансплантацию печени и смерть у большинства пациентов, улучшая их выживаемость [70, 71]. Эффективность применения УДХК зависит от стадии заболевания: чем раньше (I–II стадия) начато лечение, тем оно эффективнее. Применение урсодезоксихолевой кислоты при ПБХ задерживает гистологическую прогрессию заболевания и продлевает выживаемость пациентов без трансплантации печени, в связи с чем этот препарат рекомендуется в качестве терапии первой линии для всех пациентов с ПБХ [69, 72, 73]. Механизм положительного эффекта УДХК до

конца не изучен, но уже понятно, что он основан на ее физико-химических свойствах, метаболизме и энтерогепатической циркуляции [74, 75]. На протяжении 35 лет УДХК является уникальным препаратом выбора для лечения пациентов с ПБХ. В последние годы расширился список гидрофильных желчных кислот, которые используются для лечения холестатических заболеваний печени, включая ПБХ [74, 75]. Помимо УДХК, рассматривается возможность использования в качестве лекарственных средств тауроурсодезоксихолевой кислоты, норурсодезоксихолевой кислоты и обетихолевой кислоты.

Достижения в развитии методов трансплантации печени сыграли важную роль в продлении жизни пациентов с терминальной стадией ПБХ [76]. Трансплантация печени остается наиболее эффективным и единственным радикальным методом лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием, несмотря на медикаментозную терапию, в т.ч. пациентов с терминальной стадией ПБХ [76].

Номенклатурный переход от цирроза к холангиту

Наличие доклинической, асимптоматической стадии и длительное отсутствие каких-либо физических признаков заболевания подтвердили высказывания S. Sherlock [77] о неправомерности термина «первичный билиарный цирроз». На состоявшейся 23–24 мая 2014 г. в Милане второй монотематической конференции Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), посвященной «первичному билиарному циррозу», было предложено изменить название «первичный билиарный цирроз» на «первичный билиарный холангит» и выдвинуто два важных аргумента в поддержку этого предложения:

1. Термин «первичный билиарный холангит» более точно отражает процессы, происходящие при развитии заболевания: повреждение билиарных эпителиальных клеток мелких внутрипеченочных желчных протоков с развитием дуктулопении, внутрипеченочного холестаза и медленно прогрессирующего фиброза. Заболевание чаще диагностируется при сочетании повышенного уровня активности щелочной фосфатазы, положительного теста на наличие АМА и наличия соответствующей гистологической картины в биоптате печени. В доклинической и клинической стадиях, согласно морфологическим и клиническим классификациям, пациенты не имеют цирроза печени. Развитие цирроза является поздней терминальной стадией заболевания. Поскольку цирроз является конечной стадией процесса, термин «первичный билиарный холангит» является более корректным;
2. Термин «первичный билиарный холангит» является более приемлемым и для пациентов. Слово «цирроз» большинством пациентов воспринимается как фатальный, смертельный приговор.

Психологически для пациентов диагноз «первичный билиарный цирроз» вселяет ужас плохого прогноза, что усугубляет его течение, особенно на ранних стадиях заболевания. И хотя в настоящее время течение заболевания обычно приводит к постепенному ухудшению качества жизни пациентов, а лечение предусматривает пожизненный прием препаратов, с учетом научного прогресса в распознавании новых механизмов развития заболевания и усилий ученых по разработке новых лекарственных препаратов у пациентов появляется надежда, что они могут жить, несмотря на наличие этого заболевания.

С учетом всех перечисленных аргументов участники конференции большинством голосов приняли решение одобрить предложение правления Европейской ассоциации по изучению печени об изменении названия «первичный билиарный цирроз» на «первичный билиарный холангит». В течение 2014 и 2015 гг. это решение было поддержано и одобрено Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease – AASLD), Американской гастроэнтерологической ассоциацией (American Gastroenterological Association – AGA), объединенным Европейским советом по гастроэнтерологии (United European Gastroenterology (UEG) Governing Board) и Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL). Решение всех общественных организаций было внесено на рассмотрение Всемирной организации здравоохранения, которая в свою очередь поддержала принятую ими резолюцию об изменении термина «первичный билиарный цирроз» на «первичный билиарный холангит» и рекомендовала внести коррективы в соответствующий код международной классификации болезней 10-го (K.74.3) и 11-го (D83.2) пересмотров. С 2015 г. заболевание во всем мире упоминается как первичный билиарный холангит.

Появление новых данных и представлений по ПБХ

Несмотря на то что этиология ПБХ не выявлена, на настоящий момент накоплены результаты научных исследований, позволяющие сформировать представление о механизмах, запускающих процессы повреждения мелких билиарных эпителиальных клеток (БЭК, холангиоциты), образования АМА и развития клинических признаков заболевания. Немаловажную роль в изучении этих моментов сыграли быстро развивающиеся молекулярные и генетические методы, использование которых позволило раскрыть и понять многие механизмы, способствующие развитию клинических, морфологических и лабораторных признаков заболевания.

В качестве внутренних факторов развития ПБХ отмечают генетическую предрасположенность к заболеванию. В 2021 г. опубликовано первое ге-

нетическое исследование, сфокусированное на хромосоме X при ПБХ [78]. Главным открытием этого исследования является идентификация нового общегеномного значимо-ассоциированного локуса, отмеченного полиморфизмом *rs7059064* [78]. Этот локус характеризуется наличием контрольного элемента (*superenhancer*), который может регулировать несколько аутоиммунно-релевантных генов ПБХ. Выявлен ряд генов, которые, по мнению R. Asselta и соавт., могут вносить свой «скромный вклад» в развитие этого заболевания [78].

Развитие молекулярно-генетических методов позволило выявить и показать, что у женщин с ПБХ по неизвестным причинам индуцируются X-сцепленные эпигенетические изменения, приводящие к повышенной экспрессии микро-РНК 506 (*miR-506*) в холангиоцитах [79]. Последняя регулирует функционирование трансмембранных белков, ответственных за поступление бикарбоната из холангиоцита в просвет желчного протока. Происходит подавление экспрессии генов рецептора третьего типа к инозитолтрифосфату (*InsP₃R3*) и хлор/бикарбонатного анионообменника 2 (*AE2*), что было отмечено при исследовании биоптатов печени и мононуклеарных клеток крови пациентов с ПБХ. Возникающее подавление активности *InsP₃R3* и *AE2* приводит к недостаточному поступлению бикарбоната (HCO_3^-) в просвет желчного протока [79, 80]. В результате недостаточного поступления HCO_3^- в желчные протоки при ПБХ происходит смещение pH внутрипротоковой (печеночной) желчи в слабокислую область и увеличение pH внутри холангиоцитов в слабощелочную область.

Открытие этих данных позволило разработать концепцию развития первых, начальных признаков заболевания [48, 62, 81]. Представленная концепция позволяет объяснить механизм развития первых признаков ПБХ, появляющихся в асимптоматической стадии заболевания и ответить на следующие вопросы [48, 82, 83]:

- Почему при ПБХ повреждаются только мелкие холангиоциты, выстилающие желчные протоки мелкого и среднего размера?
- Каким образом антиген Е2 ПДГ, находясь на внутренней мембране митохондрий, становится доступным для иммунных клеток?
- Почему антитела образуются только к Е2-субъединице и не образуются к Е1- и Е3-субъединицам ПДГ?
- Каков механизм образования АМА?

Исходя из этой концепции становится понятным, что при ПБХ первичным повреждающим фактором для мелких холангиоцитов являются желчные кислоты, а не АМА. Накопление желчных кислот в мелких БЭК и неполный их апоптоз, перенаправленный в некроз, может приводить к повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии, с последующей генерацией АМА [48, 84]. По мере нарастания холестаза в патологический процесс вовлекаются гепатоциты.



Значение научных исследовательских методов в открытии и изучении ПБХ

Лечение ПБХ остается сложной задачей, поскольку причина этого хронического, медленно прогрессирующего холестатического заболевания печени до сих пор не установлена. Появление новых научных данных может стать основой для разработки новых лекарственных препаратов, направленных на локальное подавление активности miR-506 или активацию анионообменника AE2 в холангиоцитах. Это, вероятно, станет одним из новых терапевтических направлений в лечении ПБХ в дополнение или вместо существующих препаратов желчных кислот.

Заключение

Первичный билиарный холангит – это хроническое холестатическое заболевание печени, относящееся к холангиопатиям. Почти 175 лет тому назад только на основании клинических методов обследования (опросы, осмотры) и результатов патологоанатомических вскрытий были сделаны первые описания отдельных признаков этого заболевания (рисунок). По мере развития новых научных методов исследования расширялись представления о тех изменениях, которые происходят в организме по мере прогрессирования заболевания, повышались возможности улучшения его диагностики.

Историческая этапность раскрытия и описания различных признаков, механизмов их развития,

изложенная в этом обзоре, демонстрирует значение и вклад лабораторных (химических, биохимических, морфологических, иммунологических, молекулярно-генетических и др.) и инструментальных (чрескожная пункционная биопсия печени) методов в изучение ПБХ. Особую роль в улучшении диагностики этого заболевания сыграло развитие иммунологии и иммунологических методов исследования. Выявление АМА наряду с повышением активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы позволяет диагностировать ПБХ в асимптоматической стадии заболевания. Несмотря на то что до настоящего времени этиология ПБХ неизвестна, раскрытие патогенетических механизмов, участвующих в прогрессировании этого заболевания, способствовало разработке современных способов его лечения, включая использование препаратов желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота, тауроурсодезоксихолевая кислота, обетихолевая кислота, норурсодезоксихолевая кислота). С появлением новых молекулярно-генетических методов исследований и благодаря усилиям ученых, направленным на раскрытие этиологии и патогенеза заболевания, в ближайшем будущем станет возможным появление новых лекарственных препаратов, способных приостановить прогрессирование и предупредить возникновение ПБХ. ●

Литература

1. Addison T., Gull W. On a certain affection of the skin-vitiligoidea- α plana, β tuberosa. Guy's Hosp. Rep. 1851; 7: 265–276.
2. White I.R., MacDonald D.M. Addison T. First dermatologist at Guy's Hospital. J. Am. Acad. Dermatol. 1982; 6: 426–430.
3. Mann W.N. Biliary cirrhosis: an appraisal. The Croonian Lecture 1975. J. R. Coll. Physicians. Lond. 1976; 10: 117–132.
4. Осадчук А.М., Гаранина А.А., Куртов И.В., Бетанели Т.Ш. Заболевания печени, имеющие эпонимические названия: от прошлого к настоящему. Астраханский медицинский журнал. 2018; 13 (4): 62–73.
5. Moxon W. Jaundice and xanthelasma. Trans. Path. Soc. London. 1873; 24: 129.
6. Legg J.W. The Liver in Jaundice. Br. Med. J. 1874; 1: 607–608.
7. Fagge C.H. General xanthelasma or vitiligoidea. Trans. Path. Soc. London. 1872–1873; 24: 242.
8. Pye-Smith P.H. Xanthelasma of skin, peritoneum and mucous membrane associated with jaundice, Trans. Path. Soc. London. 1873; 24: 250.
9. Hanot V. La cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Paris, France: Rueff et Cie Editeurs, 1892.
10. Тополянский А.В., Бородулин В.И. Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник. М.: Эксмо, 2010.
11. Quinquaud M. Bulletin de la Societe Clinique de Paris. 1878; 2: 259.
12. Fitcher T.B. Xanthelasma and chronic jaundice. Am. J. Med. Sci. 1905; 130: 939–950.
13. Chvostek F. Xanthelasma und Icterus. Ztschr. f. klin. Med. 1911; 73: 76.
14. MacMahon H.E., Thannhauser S.J. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome. Ann. Intern. Med. 1949; 30: 121–179.
15. Thannhauser S.J., Magendantz H. The different clinical groups of xanthomatous diseases: a clinical physiological study of 22 cases. Ann. Int. Med. 1938; 11: 1662.
16. Ahrens E.H., Kunkel H.G. The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. J. Clin. Invest. 1949; 28: 1565–1574.
17. Comfort M.W., Shepard V.H.M., Snell A.M. Xanthomatous biliary cirrhosis. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1941; 16: 374–377.
18. Hoffbauer F., Evans G., Watson C. Cirrhosis of the liver presenting the clinical features of xantho-matous biliary cirrhosis, but with confirmation at autopsy (follow-up of case reported previously*). Med. Clin. North. Am. 1945; 29: 1054–1055.
19. Ahrens E.H., Payne M.A., Kunkel H.G., et al. Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore). 1950; 29: 299–364.
20. Ahrens E.H. Special issue dedicated in memory of Dr. Edward H. Ahrens, Jr. Cardiovasc. Drug. Rev. 2002; 20: 237–343.
21. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Features of lipid metabolism disorders in primary biliary cholangitis. Biomedicines. 2022; 10 (12): 3046.
22. Sherlock S. Primary billiary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology. 1959; 37: 574–586.
23. Решетняк В.И., Христианович Д.С., Логинов А.С. и др. ³¹P-ЯМР-спектроскопия печени и желчи человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988; 106 (12): 678–681.
24. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc. R. Soc. Med. 1967; 60: 1257–1260.
25. Ludwig J., Dickson E.R., McDonald G.S. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol. 1978; 379: 103–112.
26. Rubin E., Schaffner F., Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am. J. Pathol. 1965; 46: 387–407.
27. Popper H., Schaffner F. Pathophysiology of cholestasis. Hum. Pathol. 1970; 1: 1–24.
28. Schaffner F., Bacchin P.G., Hutterer F., et al. Mechanism of cholestasis. 4. Structural and biochemical changes in the liver and serum in rats after bile duct ligation. Gastroenterology. 1971; 60 (5): 888–897.
29. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. М.: Медицина, 1985.
30. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2006; 12: 7250–7262.
31. Логинов А.С., Ямскова В.П., Туманова Н.Б. и др. Исследование адгезии гепатоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989; 108 (8): 160–162.
32. Paronetto F., Schaffner F., Mutter R.D., et al. Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases. JAMA. 1964; 187: 503–506.
33. Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M., Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet. 1965; 1: 827–831.
34. Rose N.R., Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J. Immunol. 1956; 76: 417–427.
35. Walker G. The immunology of liver disorders. Proc. R. Soc. Med. 1974; 67: 566–573.

36. Berg P.A., Doniach D., Roitt I.M. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *J. Exp. Med.* 1967; 126: 277–290.
37. Doniach D., Roitt I.M., Walker J.G., Sherlock S. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin. Exp. Immunol.* 1966; 1: 237–262.
38. Baum H., Berg P.A. The complex nature of mitochondrial antibodies and their relation to primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver. Dis.* 1981; 1: 309–321.
39. Meek F., Khoury E.L., Doniach D., Baum H. Mitochondrial antibodies in chronic liver diseases and connective tissue disorders: further characterization of the autoantigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 41: 43–54.
40. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и заболевания органов пищеварения. М.: Медицина, 1986: 42–65.
41. Bassendine M.F., Fussey S.P., Mutimer D.J., et al. Identification and characterization of four M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver. Dis.* 1989; 9: 124–131.
42. Berg P.A., Roitt I.M., Doniach D., Cooper H.M. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. IV. Significance of membrane structure for the complement-fixing antigen. *Immunology.* 1969; 17: 281–293.
43. Bianchi F.B., Penfold P.L., Roitt I.M. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. V. Ultrastructural localization of the antigen to the inner mitochondrial membrane using a direct peroxidase conjugate. *Br. J. Exp. Pathol.* 1973; 54: 652–657.
44. Munoz L.E., Thomas H.C., Scheuer P.J., et al. Is mitochondrial antibody diagnostic of primary biliary cirrhosis? *Gut.* 1981; 22: 136–140.
45. Mitchison H.C., Bassendine M.F., Hendrick A., et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology.* 1986; 6: 1279–1284.
46. Berg P.A., Klein R. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Springer Semin. Immunopathol.* 1990; 12: 85–99.
47. Gershwin M.E., Mackay I.R. Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology.* 1991; 100: 822–833.
48. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Mechanism of formation and significance of antimitochondrial autoantibodies in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Explor. Immunol.* 2024; 4: 624–639.
49. Решетняк В.И., Маев И.В. Патофизиология образования антимитохондриальных антител при первичном билиарном холангите. Имеется ли дисфункция иммунной системы при ПБХ? Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 28–39.
50. Rigopoulou E.I., Bogdanos D.P. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (12): 1795–1810.
51. Прока Н.В. Первичный билиарный цирроз (клиника, диагностика, лечение): дисс. ... канд. мед. наук. М., 1984.
52. Sasaki H., Inoue K., Higuchi K., et al. Primary biliary cirrhosis in Japan: national survey by the Subcommittee on Autoimmune hepatitis. *Gastroenterol. Jpn.* 1985; 20: 476–485.
53. Poupon R. [Primary biliary cirrhosis]. *Rev. Prat.* 1991; 41: 1161–1165.
54. Mitchison H.C., Palmer J.M., Bassendine M.F., et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J. Hepatol.* 1992; 15: 336–344.
55. Sherlock S. Immunosuppressive therapy in chronic liver disease. *Minerva Med.* 1978; 69: 2605–2609.
56. Christensen E., Neuberger J., Crowe J., et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology.* 1985; 89: 1084–1091.
57. Wiesner R.H., Ludwig J., Lindor K.D., et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1419–1424.
58. Kaplan M.M., Alling D.W., Zimmerman H.J., et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1448–1454.
59. Kaplan M.M., Knox T.A. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology.* 1991; 101: 1332–1338.
60. Hoofnagle J.H., Davis G.L., Schafer D.F., et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1986; 91: 1327–1334.
61. Smallwood R.A., Williams H.A., Rosenoer V.M., Sherlock S. Liver-copper levels in liver disease: studies using neutron activation analysis. *Lancet.* 1968; 2: 1310–1313.
62. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor. Dig. Dis.* 2023; 2 (4): 149–171.
63. Thornton J.R., Losowsky M.S. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ.* 1988; 297: 1501–1504.
64. Логинов А.С., Решетняк В.И., Петраков А.В. Лечение первичного билиарного цирроза печени рифампицином. Терапевтический архив. 1993; 8: 57–61.
65. Leuschner U., Kurtz W. Treatment of primary biliary cirrhosis and cholestatic disorders with ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1987; 2: 508.
66. Lindor K.D., Dickson E.R., Baldus W.P., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994; 106: 1284–1290.

67. Poupon R.E., Poupon R., Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N. Engl. J. Med. 1994; 330 (19): 1342–1347.
68. Логинов А.С., Решетняк В.И. Лечение больных первичным билиарным циррозом печени урсодезоксихолевой кислотой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1994; 4 (4): 64–69.
69. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): Management and treatment of primary biliary cholangitis. Dig. Liver Dis. 2024; 56: 1461–1474.
70. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009; 50: 291–308.
71. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol. 2009; 51: 237–267.
72. Ильинский И.М., Цирульникова О.М. Первичный билиарный холангит. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23 (1): 162–170.
73. Абсандзе К.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г. и др. Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолевой кислотой: кто виноват и что делать? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 14–18.
74. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Bile acid therapy for primary biliary cholangitis: pathogenetic validation. World J. Exp. Med. 2025; 15: 101771.
75. Решетняк В.И., Маев И.В. Желчные кислоты при первичном билиарном холангите как повреждающий фактор для холангиоцитов и как лекарственные средства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 56–66.
76. Martin E.F. Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clin. Liver. Dis. 2022; 26: 765–781.
77. Cheung A.C., Montano-Loza A., Swain M., et al. Time to make the change from 'primary biliary cirrhosis' to 'primary biliary cholangitis'. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 29: 293.
78. Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. Gastroenterology. 2021; 160: 2483–2495.e26.
79. Van Niekirk J., Kersten R., Beuers U. Role of bile acids and the biliary HCO₃(-)/umbrella in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. Clin. Liver. Dis. 2018; 22: 457–479.
80. Banales J.M., Prieto J., Medina J.F. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. World. J. Gastroenterol. 2006; 12: 3496–3511.
81. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. World J. Gastroenterol. 2023; 29: 5292–5304.
82. Matsubara T., Kozaka K., Matsui O., et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. Abdom. Radiol. (NY) 2020; 45: 416–436.
83. Prieto J., Banales J.M., Medina J.F. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. Curr. Opin. Gastroenterol. 2021; 37: 91–98.
84. Berg C.P., Stein G.M., Keppeler H., et al. Apoptosis-associated antigens recognized by autoantibodies in patients with the autoimmune liver disease primary biliary cirrhosis. Apoptosis. 2008; 13: 63–75.

Primary Biliary Cholangitis: Historical Aspects

I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS¹, E.V. Vinnitskaya, PhD², V.I. Reshetnyak, PhD, Prof.¹

¹ Russian University of Medicine, Moscow

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Vasily I. Reshetnyak, vasily.reshetnyak@yandex.ru

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic progressive liver disease. It is marked by the occurrence of apoptosis, necrosis, and the destruction of cholangiocytes, resulting in the loss of the epithelial lining in the small intra-lobular, inter-lobular, and septal intrahepatic bile ducts. This process is accompanied by the formation of antimitochondrial autoantibodies, the development of ductulopenia, and the onset of cholestasis. The progressive nature of this condition leads to a subsequent development of cirrhosis and liver failure in late stages of the disease. The disease is classified as a cholangiopathy. The review encompasses the historical evolution of the disease's initial references, the transformation and adaptation of its nomenclature as methods of new scientific research emerged, progressed, and were integrated into clinical practice. In the review also addresses the challenges and opportunities in the treatment of PBC, taking into account the emergence of novel scientific evidence. Additionally, consider the significance of new molecular data on impaired bicarbonate production by cholangiocytes in the pathogenesis of primary biliary cholangitis.

Keywords: nonobstructive biliary cirrhosis, Addison – Gull syndrome; la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, hypertrophic cirrhosis Hanot, xanthomatous biliary cirrhosis, primary biliary cirrhosis, primary biliary cholangitis



¹Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

²Российский
университет медицины,
Москва

³Тверской
государственный
медицинский
университет

Тегопразан – калий-конкурентный блокатор протонной помпы: возможности применения в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, И.Н. Войнован, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Бордин Д.С., Войнован И.Н. Тегопразан – калий-конкурентный блокатор протонной помпы: возможности применения в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 70–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-70-77

Эрадикация *Helicobacter pylori* остается одной из ключевых задач современной гастроэнтерологии в связи с доказанной ролью этой инфекции в развитии язвенной болезни, гастрита и рака желудка. В последние годы эффективность стандартных схем лечения на основе ингибиторов протонной помпы (ИПП) снижается, главным образом из-за растущей антибиотикорезистентности, особенно к кларитромицину. Калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (P-CAV), в частности тегопразан – представитель второго поколения данного класса, демонстрируют ряд фармакологических преимуществ по сравнению с ИПП: быстрое наступление антисекреторного эффекта, устойчивость к метаболическим вариациям и улучшенный профиль безопасности. На основе анализа современных клинических исследований и метаанализов тегопразан показал сопоставимую или более высокую эффективность в схемах эрадикации *H. pylori*, включая пациентов с резистентными штаммами. Также установлено, что тегопразан может снижать минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков, что указывает на его потенциальную роль в преодолении антибиотикорезистентности. В статье представлены фармакологические свойства тегопразана, результаты его клинического применения и перспективы включения препарата в международные и отечественные рекомендации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, тегопразан, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность

Введение

Helicobacter pylori – один из наиболее распространенных патогенов, выявляемый примерно у половины населения земного шара [1]. *H. pylori* всегда вызывает хронический гастрит, на фоне которого может развиваться язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома. Бактерия признана канцерогеном первого класса. Эрадикация инфекции *H. pylori* остается основным методом профилактики и лечения этих заболеваний, особенно в странах с высокой заболеваемостью раком желудка [2, 3].

Распространенность инфекции *H. pylori* в мире снижается, что ассоциировано со снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка [4]. В России, по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста

у ранее не леченных лиц, эту инфекцию выявляли в 2017 г. у 41,8% обследованных, в 2019 – у 36,4% [5]. Недавно опубликованные метаанализы показали, что в Москве до 2015 г. распространенность *H. pylori* была 81,294% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 67,202–92,109), в 2015–2020 гг. – 68,028% (95% ДИ 29,383–95,895), а после 2020 г. снизилась до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877) [6]. В России до 2005 г. она составляла 79,334%, в 2006–2011 гг. – 74,074%, в 2012–2017 гг. – 66,319%, а после 2018 г. – 42,949% [7]. Киотский глобальный консенсус, консенсус Маастрихт VI и консенсус RE.GA.IN. рекомендуют эрадикацию у всех инфицированных *H. pylori* взрослых [8, 9]. В 1993 г. впервые для эрадикации была предложена тройная терапия, состоящая из ингибитора



протонной помпы (ИПП), амоксициллина и кларитромицина, и в настоящее время она является одной из наиболее часто применяемых схем во всем мире. Однако в последние годы ее эффективность не достигает рекомендованного уровня в 90% [10]. По результатам анализа Intention-to-Treat (анализ результатов на основе первоначального назначения лечения, а не лечения, полученного в конечном итоге, ИТТ), ее эффективность составляет 71–74,8% [11, 12]. Результаты недавних российских исследований также подтверждают недостаточную эффективность данной схемы [13, 14]. В Москве 10–14-дневная тройная терапия в период до пандемии COVID-19 демонстрировала уровень эрадикации на уровне 70–79% при анализе ИТТ [15].

Снижение эффективности тройной терапии связано с ростом резистентности *H. pylori* к кларитромицину [16]. По данным молекулярно-генетического исследования 112 штаммов *H. pylori* в Москве в 2022–2023 гг., мутации гена *23S rRNA*, отражающие устойчивость к кларитромицину, были выявлены в 27 (24%) образцах [17]. Согласно метаанализу исследований, выполненных в разных городах России в период с 2011 по 2024 г., обобщенный уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину – около 15%, при этом отмечено значительное увеличение: с 11,9% до 2015 г. до 21% в 2020–2024 гг. ($p=0,0049$) [18].

При высоком уровне резистентности к кларитромицину в популяции, а также при отсутствии возможности проведения анализа на чувствительность к кларитромицину рекомендуется сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол) и квадротерапия на основе висмута (ИПП, висмут, метронидазол, тетрациклин) [1]. Российская гастроэнтерологическая ассоциация для повышения уровня эрадикации рекомендует добавление висмута к схеме стандартной тройной терапии, а также ребамипида или пробиотиков [19]. Опубликованные недавно данные подтверждают эффективность такого подхода [20–22].

Все схемы лечения инфекции *H. pylori* включают ИПП, поскольку они способствуют повышению внутрижелудочного pH. Высокие значения pH оптимальны для реализации эффектов антибактериальных препаратов: обеспечение сохранения стабильности действующих средств, увеличение времени полураспада и концентрации в желудочном соке и снижение минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Все это способствует повышению эффективности эрадикационной терапии [23]. Вместе с тем недостаточная степень подавления кислотопродукции ИПП является одной из причин неудач эрадикационной терапии [24, 25].

ИПП обладают рядом ограничений, включая короткий период полувыведения, отсроченное начало действия, а также межиндивидуальную вариабельность, обусловленную, прежде всего, полиморфизмами гена *CYP2C19*. У пациентов с быстрым метаболизмом эффективность ИПП может быть существенно снижена, что негативно сказывается на исходах терапии.

Применение более надежных и предсказуемых антисекреторных препаратов рассматривается как один из подходов к преодолению неэффективности схем эрадикационной терапии [26]. Большие надежды связаны с новым классом лекарственных препаратов – калий-конкурентными блокаторами протонной помпы (Р-САВ), которые обладают более мощным и стабильным эффектом подавления кислотопродукции.

Калий-конкурентные блокаторы протонной помпы

Препараты группы Р-САВ (верапразан, линапразан, вонопразан, тегопразан и др.) в отличие от ИПП не являются пролекарствами и обладают рядом фармакологических преимуществ: быстрым началом действия, пролонгированным периодом полураспада и стабильным 24-часовым антисекреторным эффектом уже после однократного приема. Их можно назначать независимо от приема пищи. Кроме того, в отличие от ИПП Р-САВ не метаболизируются через фермент *CYP2C19*, что снижает влияние генетических вариаций и риск лекарственных взаимодействий. Эти особенности делают калий-конкурентные блокаторы протонной помпы перспективными для терапии кислотозависимых заболеваний, включая эрадикацию *H. pylori* [27–29].

Действие ИПП основано на блокировании протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы), отвечающей за перенос ионов водорода (H^+) через секреторную мембрану париетальной клетки в секреторный каналец в обмен на ионы калия K^+ . ИПП являются пролекарствами, которые переходят в активную форму в секреторном каналце, где в условиях высокой концентрации H^+ превращаются в тетрациклический сульфенамид, который необратимо ковалентно связывается с H^+/K^+ -АТФазой, ингибируя ее и блокируя таким образом секрецию соляной кислоты.

Р-САВ, в отличие от ИПП, является действующим веществом, которое селективно и обратимо блокирует обмен K^+ и H^+ в ионном K^+ -связывающем домене, что приводит к снижению кислотопродукции. Одним из ключевых преимуществ Р-САВ является то, что для их активации не требуется кислой среды [30, 31].

Первым препаратом класса калий-конкурентных блокаторов протонной помпы, прошедшим клиническую апробацию, стал вонопразан, который продемонстрировал эффективность, сравнимую или превышающую показатели ИПП в схемах эрадикации *H. pylori*. Так, в метаанализе Shah и соавт., включившем 14 исследований на японской популяции, показано, что Р-САВ обладают преимуществом перед ИПП при тройной эрадикационной терапии *H. pylori* у ранее не леченных пациентов, отношение рисков (ОР) = 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16; $p=0,01$) [32]. Согласно метаанализу Yang и соавт. на азиатской популяции, частота эрадикации *H. pylori* в группе вонопразана была выше, чем в группе ИПП: 87,0% в сравнении с 75,4%; ОР = 1,14 (95% ДИ 1,06–1,23; $p=0,0006$). Преимущество Р-САВ было показано и в анализе *per protocol* (PP): эрадикация

90,0% в сравнении с 79,0%; ОР 1,12 (95% ДИ 1,04–1,20; $p = 0,003$) [33].

Систематический обзор и сетевой метаанализ, опубликованный в 2025 г., показал, что схемы, содержащие P-CAB в составе висмутсодержащей квадротерапии, демонстрировали статистически достоверно более высокую эффективность эрадикации по сравнению с ИПП. В анализе ITT ОР составило 1,04 (95% ДИ 1,02–1,06; $p < 0,001$), что свидетельствует в пользу терапии на основе P-CAB. Анализ PP также подтвердил преимущество P-CAB (ОР = 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07). Однако при сетевом метаанализе, включавшем сравнение конкретных молекул, не было выявлено достоверного превосходства вонопропрана, тегопропрана или кеверпропрана по сравнению с эзомепразолом [34].

Отмечено, что P-CAB обладают способностью повышать чувствительность антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*, что может улучшать эффективность терапии [35].

Тегопрозан – второе поколение P-CAB

Тегопрозан – представитель второго поколения P-CAB. Тегопрозан, выпускаемый под торговым названием K-CAB (таблетки по 50 мг), был разработан южнокорейской компанией НК inno.N Corp. Результаты многоцентровых клинических исследований III фазы подтвердили безопасность и высокую эффективность тегопропрана при применении в суточных дозах 50–100 мг. Это послужило основанием для его регистрации в Южной Корее в 2018 г. для лечения как эрозивной, так и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также для использования в составе схем эрадикации *H. pylori* [36]. По данным клинических исследований, тегопрозан показал сопоставимую или даже более выраженную способность подавлять секрецию желудка по сравнению как с вонопропаном, так и с ИПП. В частности, в исследовании Yang и соавт. (2022) установлено, что однократный прием тегопропрана (50 мг) обеспечивал более быстрое наступление антисекреторного эффекта по сравнению с вонопропаном (20 мг). Уже через час после приема тегопропрана уровень внутрижелудочного pH превышал 4, тогда как сопоставимый эффект вонопропрана наблюдался через 4 часа. В течение ночи доля времени с $\text{pH} \geq 4$ составила 66% в сравнении с 60,5% соответственно ($p = 0,03$). Повышение уровня гастрина было умеренным и клинически незначимым [37].

В исследовании Yang и соавт. (2023) было показано, что тегопрозан не оказывает влияния на метаболизм субстратов CYP2C19, в отличие от вонопропрана и эзомепразола, которые снижают активность этого изофермента. Таким образом, тегопрозан обладает стабильной антисекреторной активностью, быстрым началом действия и минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий [38].

Ряд клинических исследований показал, что тегопрозан по эффективности не уступает или превосходит ИПП. Так, в исследовании с участием здоровых

добровольцев (по восемь человек в каждой группе, средний возраст – $26,5 \pm 4,3$ года, средний индекс массы тела – $23,1 \pm 2,0$ кг/м²) сравнивали влияние эзомепразола в дозе 40 мг и тегопропрана в дозах 100 и 200 мг (прием один раз в сутки в течение семи дней). Было показано, что максимальный уровень pH в желудке (> 6) после приема эзомепразола достигался через 4–5 часов, тогда как на фоне терапии тегопропаном – уже спустя час после приема [39].

В РКИ в Корее тегопрозан (50 мг) и эзомепразол (20–40 мг) применяли «по требованию» у пациентов с ГЭРБ. Удовлетворенность терапией и снижение выраженности симптомов были сопоставимы, но тегопрозан обеспечивал более быстрое облегчение – уже через 30 минут в 26,2% случаев в сравнении с 16,1% для ИПП ($p < 0,0001$) [40]. Согласно Kim и соавт. (2023), тегопрозан обеспечивал более быстрое устранение ночной изжоги (1,5 в сравнении с 3 днями у эзомепразола) и более высокую долю пациентов с полным устранением симптомов (50% в сравнении с 20,8%; $p = 0,038$) [41]. В РКИ III фазы Cho и соавт. (2020) тегопрозан (50/100 мг) был сопоставим по эффективности с лансопрозолом (30 мг) – заживление язв желудка превышало 94% в обеих группах. Профили безопасности были аналогичными [42].

Анализ данных из десятков РКИ (Ouyang, Liu, Wang и соавт., 2024) показал, что P-CAB, включая тегопрозан, превосходят ИПП по скорости наступления клинического эффекта и степени заживления эрозий, особенно при тяжелых формах эрозивного эзофагита. Тегопрозан в дозах 50 и 100 мг показал наивысшие значения SUCRA среди антисекреторных препаратов [43–45].

Тегопрозан в схемах эрадикации *H. pylori*

Результаты экспериментального *in vitro* исследования Lee и соавт. (2021), проведенного на 220 клинических изолятах *H. pylori*, устойчивых к антибиотикам, позволили оценить влияние P-CAB на чувствительность бактерий к кларитромицину, фторхинолонам, метронидазолу и амоксициллину. Методом серийных разведений в агаре была определена минимальная подавляющая концентрация антибиотиков. Тегопрозан в концентрации 128 мкг/мл способствовал усилению чувствительности штаммов *H. pylori* ко всем исследуемым антибиотикам в большей степени, чем вонопропан. Особенно заметный эффект наблюдался в отношении метронидазола: чувствительность повышалась у 20,6% штаммов при применении тегопропрана по сравнению с 4,7% при использовании вонопропрана ($p = 0,014$) [46].

В проспективном одноцентровом исследовании Kwon и соавт. (2023) была оценена эффективность тегопропрана в составе эрадикационной терапии первой линии. Пациенты получали тегопрозан (50 мг), амоксициллин (1000 мг), кларитромицин (500 мг) и метронидазол (500 мг) дважды в сутки на протяжении 10 дней. Эрадикацию *H. pylori* оценивали с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста через 42–49 дней после завершения терапии. Из 84 вклю-

ченных пациентов (56 мужчин, 28 женщин; средний возраст $60,5 \pm 10,3$ года) курс лечения завершили 79. Частота эрадикации при анализе ИТТ составила 90,5% (95% ДИ 82,1–95,8), при анализе РР – 96,2% (95% ДИ 83,4–97,6). Среди пациентов с установленной устойчивостью к кларитромицину и/или метронидазолу эрадикация была достигнута в 66,1% случаев. Таким образом, 10-дневная четырехкомпонентная схема на основе тегопразана показала высокую эффективность терапии, которая снижалась у пациентов с резистентными штаммами *H. pylori* [47].

В ретроспективном исследовании Park и соавт. (2022) было проведено сравнение эффективности двух схем эрадикации: 14-дневной тройной терапии (тегопразан 50 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг дважды в сутки; $n = 551$) и 10-дневной сопутствующей (дополнительно включавшей метронидазол 500 мг; $n = 377$). Частота эрадикации в ИТТ-анализе составила 76,4% в сравнении с 85,9% соответственно ($p < 0,001$), в РР-анализе – 84,5% в сравнении с 91,1% ($p = 0,004$). Несмотря на более высокий уровень нежелательных явлений в группе сопутствующей терапии (45,9% в сравнении с 29%; $p < 0,001$), уровень приверженности пациентов к лечению был сопоставим [48].

В проспективном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании Liu и соавт. (2024) сравнивали эффективность двух режимов терапии с тегопразаном у пациентов с впервые диагностированной инфекцией *H. pylori* ($n = 236$; 206 мужчин, 30 женщин). Пациенты одной группы ($n = 118$, средний возраст $26,2 \pm 9,6$ года) получали двухкомпонентную терапию: тегопразан 50 мг дважды в сутки и амоксициллин 1000 мг трижды в сутки на протяжении 14 дней, пациенты другой группы ($n = 118$, средний возраст $27,3 \pm 8,6$ года) получали квадротерапию: тегопразан 50 мг, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и висмута трикалия дицитрат 600 мг дважды в сутки – 14 дней. Частота эрадикации в ИТТ-анализе составила 83,9% при двойной терапии и 81,4% при квадротерапии ($p = 0,606$), а в РР-анализе – 88,3% и 84,8% соответственно ($p = 0,447$). В группе двухкомпонентной терапии частота нежелательных явлений была статистически значимо ниже (4,2% в сравнении с 15,3%, $p < 0,004$), а уровень приверженности к лечению — выше (94,1% в сравнении с 89,0%, $p = 0,020$). Эти данные указывают на потенциальную возможность использования двухкомпонентной терапии с тегопразаном и высокой дозой амоксициллина в качестве альтернативной схемы первой линии эрадикации *H. pylori*, учитывая ее сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности [49].

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, проведенном в Южной Корее Choi и соавт. (2022), сравнивали эффективность семидневной тройной терапии эрадикации *H. pylori* с использованием тегопразана (50 мг два раза в сутки) и лансопризола (30 мг два раза в сутки). Обе схемы включали также амоксициллин (1000 мг два раза в сутки) и кларитро-

мицин (500 мг два раза в сутки). В исследование были включены 350 пациентов (168 мужчин и 182 женщины в возрасте от 20 до 75 лет) с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией на фоне язвенной болезни или хронического атрофического гастрита. По результатам исследования, частота эрадикации в ИТТ-анализе составила 62,86% в группе тегопразана и 60,57% – в группе лансопризола; в РР-анализе – 69,33 и 67,33% соответственно. У пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами значимых различий между группами терапии не было отмечено. Профиль безопасности двух схем был сопоставимым: наиболее частыми побочными эффектами были диарея, дисгевзия, боль в эпигастрии и головная боль [50].

В ретроспективном исследовании реальной клинической практики Jung и соавт. (2023) оценили эффективность 14-дневной тройной терапии на основе тегопразана (50 мг два раза в сутки) или рабепразола (20 мг два раза в сутки) в комбинации с амоксициллином и кларитромицином. Среди 677 пациентов частота эрадикации в ИТТ-анализе составила 76,7 и 75,4% соответственно ($p > 0,999$). Не было существенной разницы между частотами эрадикации двух групп и по РР-анализу (тегопразан 83,4% (95% ДИ 79,0–87,2%) в сравнении с рабепразолом 83,5% (95% ДИ 79,0–87,4%); $p > 0,999$). Профиль переносимости также оказался схожим: частота нежелательных явлений составила 27,6% в группе тегопразана и 25,8% в группе рабепразола ($p = 0,604$) [51]. Аналогичные результаты продемонстрировали Park и соавт. (2023): в ИТТ-анализе частота эрадикации при 14-дневной терапии с тегопразаном (50 мг два раза в сутки; $n = 435$) составила 78,6%, а при использовании комбинации омепразола/натрия бикарбоната (40 мг/800 мг два раза в сутки; $n = 419$) – 81,4% ($p = 0,313$). При этом нежелательные явления, такие как дискомфорт в животе ($p < 0,012$) и диарея ($p < 0,001$), статистически значимо чаще встречались в группе ИПП [52].

В систематическом обзоре и метаанализе Kani и соавт. (2024) была проанализирована эффективность схем тройной эрадикационной терапии, содержащих либо Р-САВ, либо ИПП. В анализ включили 15 клинических исследований (семь РКИ, семь ретроспективных и одно исследование со смешанным дизайном), охватывающих 8049 пациентов из Японии, Южной Кореи и Таиланда. Установлено, что тройная терапия на основе тегопразана не уступает по эффективности стандартным схемам с ИПП как в РКИ (ОР 1,04; 95% ДИ 0,93–1,16; $p = 0,5$; $n = 561$), так и в ретроспективных исследованиях (ОР 1,03; 95% ДИ 0,97–1,10; $p = 0,3$; $n = 1058$) [53].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном Jin и соавт. (2025), была проанализирована эффективность и безопасность включения вонопразана или тегопразана в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* по сравнению с терапией на основе ИПП. В анализ включено 28 РКИ, в которых приняли участие 8818 пациентов: 4417 из них получали терапию с применением Р-САВ, а 4401 – ИПП.

В 20 РКИ (4286 пациентов) сравнивали эффективность схем с P-CAB и 14-дневной квадротерапии, включающей висмута трикалия дицитрат. Установлено, что схемы, содержащие P-CAB, обеспечивали достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* по сравнению с квадротерапией на основе висмута при анализе ИТТ (87,0% в сравнении с 79,8%; OR = 1,08; 95% ДИ 1,04–1,12; $p < 0,0001$). Сравнительный анализ со всеми схемами лечения на основе ИПП также продемонстрировал преимущество P-CAB (85,6% в сравнении с 77,8%; OR = 1,09; 95% ДИ 1,05–1,12; $p < 0,00001$).

В шести исследованиях показаны преимущества применения P-CAB у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori*: эффективность эрадикации составила 73,7% на фоне P-CAB в сравнении с 41,5% при использовании ИПП (OR = 1,53; 95% ДИ 1,07–2,20; $p = 0,02$). Подгрупповой анализ показал, что более высокая эффективность терапии наблюдалась у пациентов без предшествующего лечения, при применении схем с вонопропаном, а также при продолжительности терапии семь и 14 дней в рамках двойной, тройной и квадротерапии. Отмечено, что схемы лечения с P-CAB сопровождались значительно более низкой частотой нежелательных явлений по сравнению с ИПП (OR = 0,73; 95% ДИ 0,63–0,86; $p < 0,0001$) и квадротерапией на основе висмута (OR = 0,66; 95% ДИ 0,52–0,84; $p = 0,0006$). 10 РКИ, включающие 12 исследований и охватывающие 2418 пациентов, сообщили о частоте эрадикации, превышающей 90% для схем с P-CAB [54].

В крупном ретроспективном популяционном когортном исследовании Kim и соавт. (2023), охватившем более 1,7 млн человек в Южной Корее, сравнивали гепатотоксичность тегопропрана и шести различных ИПП. Результаты показали, что применение тегопропрана не связано с повышением риска токсических поражений печени по сравнению с ИПП (OR = 0,73; 95% ДИ 0,72–0,75). Напротив, наблюдалось снижение риска гепатотоксичности, что может быть расценено как дополнительное преимущество P-CAB [55].

Таким образом, тегопропан демонстрирует сопоставимую или более высокую эффективность по сравнению с ИПП в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе у пациентов с антибиотикорезистентными штаммами, при этом обладает лучшей переносимостью и меньшим риском гепатотоксичности.

Тегопропан в клинических рекомендациях и руководствах по эрадикационной терапии в разных странах

Согласно последним клиническим рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов по лечению инфекции *H. pylori* (2024), препараты класса P-CAB рекомендованы в качестве компонента терапии первой линии. В частности, при первичном выявлении инфекции у пациентов, ранее не получав-

ших лечения, предлагается использование двойной терапии на основе P-CAB в комбинации с высокой дозой амоксициллина. Такая схема демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

Для пациентов, у которых отсутствуют данные о чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, рекомендуется применять тройную терапию с использованием P-CAB, амоксициллина и кларитромицина. Эта комбинация предлагается в качестве предпочтительной альтернативы стандартной тройной схеме на основе ИПП с учетом более стабильного подавления кислотопродукции и, как следствие, повышения эффективности антибиотикотерапии. На сегодня единственным препаратом класса P-CAB, одобренным к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), остается вонопропан. Однако ожидается расширение списка одобренных препаратов, включая тегопропан, по мере завершения международных многоцентровых исследований [56].

Перспективность применения P-CAB в составе схем эрадикации *H. pylori* подчеркивается и в глобальном руководстве Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organization, WGO) 2023 г. В этом документе особо отмечается потенциал P-CAB как антисекреторных препаратов, обладающих преимуществами по сравнению с ИПП, как в краткосрочной, так и в долгосрочной терапии кислотозависимых заболеваний [57].

В клинической практике Российской Федерации препараты класса P-CAB на текущий момент рассматриваются как потенциальные средства для включения в схемы лечения кислотозависимых заболеваний, включая эрадикацию *H. pylori*. Однако в отсутствие данных локальных клинических исследований уровень убедительности соответствующих рекомендаций остается низким (уровень убедительности – С, уровень доказательности – 4) [58].

На данный момент тегопропан одобрен к применению в Южной Корее, Китае; препарат представлен на фармацевтическом рынке ряда стран Азии (Монголия, Индонезия, Сингапур, Филиппины), а также стран Латинской Америки для использования по следующим показаниям: эозинофильный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, эрадикация инфекции *H. pylori*. В ноябре 2023 г. препарат был одобрен к применению для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в Китае [59].

Заключение

Таким образом, тегопропан как представитель второго поколения калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (P-CAB) демонстрирует ряд значимых преимуществ по сравнению с традиционными ИПП. Его фармакологические особенности – быстрое и стабильное антисекреторное действие, независимое от генетических вариаций метаболизма, – обеспечивают более предсказуемый терапевтический эффект.



Проведенные клинические исследования показали, что схемы эрадикации *H. pylori* с использованием тегопразана обладают сопоставимой или превосходящей эффективностью по сравнению с ИПП, включая пациентов с резистентными к антибиотикам штаммами. Отмечено, что терапия с применением тегопразана сопровождается меньшей частотой побочных эффектов и сниженным риском гепатотоксичности. С учетом нара-

стающей проблемы устойчивости *H. pylori* к кларитромицину включение тегопразана в схемы первой линии лечения представляется обоснованным и перспективным. Однако для определения его роли в стандартах терапии необходимы дополнительные многоцентровые исследования с участием разных популяций пациентов, включая российских, и с использованием разных схем эрадикации. ●

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762.
2. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020; 69: 2113–2121.
3. Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (12): 1115–1120.
4. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024; 166 (4): 605–619.
5. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
6. 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.
7. 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: 47.
8. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1353–1367.
9. Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024; 73 (3): 407–441.
10. Graham D.Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7 (2): 145–148.
11. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., et al. Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* triple eradication therapy based on resistance to antimicrobial agents: meta-analysis. *J. Clin. Med*. 2020; 9 (2): pii: E543.
12. Li B., Lan X., Wang L., et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Microb. Pathog*. 2020; 142: 104075.
13. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 27–32.
14. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н. и др. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 33–39.
15. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбунтиекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 12–18.
16. Graham D.Y., Rokkas T. Overcoming the effects of increasing antimicrobial resistance on *Helicobacter pylori* therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2024; 18: 705–711.
17. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2024; 46 (7): 6665–6674.
18. Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Maev I.V., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Russia: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2025; 14: 524.
19. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (6): 72–93.

20. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18 (1): 89–98.
21. Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А. и др. Влияние резистентности *H. pylori* к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии первой линии: предварительные результаты проспективного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 18–23.
22. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2022; 24 (5): 333–338.
23. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. Helicobacter. 2007; 12: 317–323.
24. Scott D.R., Sachs G., Marcus E.A. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1747.
25. Pabón-Carrasco M., Keco-Huerga A., Castro-Fernández M., et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: results from the European Registry on *H. pylori* management. United European Gastroenterol. J. 2024; 12 (1): 122–138.
26. Choi Y.J., Lee Y.C., Kim J.M., et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, phase III, clinical trial. Gut Liver. 2022; 16 (4): 535–546.
27. Ортенберг Э.А., Ляпина М.В., Дороднева Е.Ф. Калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы – состояние и перспективы использования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 4 (212): 86–92.
28. Patel A., Laine L., Moayyedi P., Wu J. AGA clinical practice update on integrating potassium-competitive acid blockers into clinical practice: expert review. Gastroenterology. 2024; 167 (6): 1228–1238.
29. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). Expert. Opin. Pharmacother. 2021; 22 (2): 219–227.
30. Scarpignato C., Hunt R.H. Potassium-competitive acid blockers: current clinical use and future developments. Curr. Gastroenterol. Rep. 2024; 26 (11): 273–293.
31. Tanaka S., Morita M., Yamagishi T., et al. Structural basis for binding of potassium-competitive acid blockers to the gastric proton pump. J. Med. Chem. 2022; 65 (11): 7843–7853.
32. Shah A., Usman O., Zahra T., et al. Efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors as *Helicobacter pylori* eradication therapy: a meta-analysis of randomized clinical trials. Cureus. 2023; 15 (11): e48465.
33. Yang C., Li S., Huang T., et al. Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. J. Clin. Pharm. Ther. 2022; 47: 897–904.
34. Taufiqurrachman I., Syam A.F., Maulahela H., et al. Comparative efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker- and proton pump inhibitor-based bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a network meta-analysis. Gastro Hep. Adv. 2025; 4 (9): 100705.
35. Lee J.W., Kim N., Nam R.H., et al. Efficacy of Tegoprazan for improving the susceptibility of antimicrobial agents against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. Gut Liver. 2021; 15: 53–60.
36. Anik A.H., Proma F.A., Saha P., Sarker S. Tegoprazan as a new remedy for gastrointestinal diseases in comparison with its therapeutic predecessors: a mini-review. Curr. Drug. Res. Rev. 2023.
37. Yang E., Kim S., Kim B., Kim B., et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. Br. J. Clin. Pharmacol. 2022; 88: 3288–3296.
38. Yang E., Ji S.C., Jang I.J., Lee S. Evaluation of CYP2C19-mediated pharmacokinetic drug interaction of tegoprazan, compared with vonoprazan or esomeprazole. Clin. Pharmacokinet. 2023; 62 (4): 599–608.
39. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019; 50 (7): 751–759.
40. Kang S.H., Moon H.S., Sung J.K., et al. Assessment of the efficacy of on-demand tegoprazan therapy in gastroesophageal reflux disease through a randomized controlled trial. Sci. Rep. 2025; 15 (1): 168.
41. Kim J.S., Seo S.I., Kang S.H., et al. Effects of tegoprazan versus esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in gastroesophageal reflux disease: a multicenter double-blind randomized controlled trial. J. Neurogastroenterol. Motil. 2023; 29 (1): 58–64.
42. Cho Y.K., Choi M.G., Choi S.C., et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; 52 (5): 789–797.
43. Ouyang M., Zou S., Cheng Q., et al. Comparative efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers vs. proton pump inhibitors for peptic ulcer with or without *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and network meta-analysis. Pharmaceuticals (Basel). 2024; 17 (6): 698.
44. Wang Y., Dai X., Zhang X. Network meta-analysis of comparing different dosages of potassium-competitive acid blocker with proton-pump inhibitor in acid-related disorders. Clin. Transl. Gastroenterol. 2024; 15 (11): e00776.

45. Liu Y., Gao Z., Hou X. Potassium-competitive acid blockers and proton-pump inhibitors for healing of erosive esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2024; 17: 17562848241251567.
46. Lee J.W., Kim N., Nam R.H., et al. Efficacy of tegoprazan for improving the susceptibility of antimicrobial agents against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Gut Liver.* 2021; 15 (1): 53–60.
47. Kwon Y.H., Jeon S.W., Nam S.Y., et al. Ten-day tegoprazan-based concomitant therapy as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J. Intern. Med.* 2023; 38 (4): 493–503.
48. Park C.H., Song M.J., Jung B.W., et al. Comparative efficacy of 14-day tegoprazan-based triple vs. 10-day tegoprazan-based concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (11): 1918.
49. Liu H.N., Wang R., Cao Y., et al. Comparison of the efficacy between the dual therapy of tegoprazan and the quadruple therapy of tegoprazan: a randomized controlled multicenter study. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2024; 15 (10): e1.
50. Choi Y.J., Lee Y.C., Kim J.M., et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, phase III, clinical trial. *Gut Liver.* 2022; 16 (4): 535–546.
51. Jung Y.S., Kim S., Kim H.Y., et al. Efficacy and tolerability of 14-day tegoprazan- versus rabeprazole-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a real-world evidence study. *Gut Liver.* 2023; 17 (5): 711–721.
52. Park C.H., Park J.H., Jung Y.S. Comparative efficacy of tegoprazan vs esomeprazole/sodium bicarbonate for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2023; 14 (11): e00632.
53. Kanu J.E., Soldera J. Treatment of *Helicobacter pylori* with potassium competitive acid blockers: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (9): 1213–1223.
54. Jin T., Wu W., Zhang L., et al. The efficacy and safety of vonoprazan and tegoprazan in *Helicobacter pylori* eradication: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2025; 18: 17562848251314801.
55. Kim M.G., Im Y.J., Lee J.H., et al. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: a nationwide cohort study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 1076356.
56. Chey W.D., Howden C.W., Moss S.F., et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol. ACG.* 2024; 119 (9): 1730–1753.
57. Katelaris P., Hunt R., Bazzoli F., et al. *Helicobacter pylori* world gastroenterology organization global guideline. *J. Clin. Gastroenterol.* 2023; 57 (2): 111–126.
58. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024; 34 (5): 111–35.
59. Drag Bank. Tegoprazan <https://go.drugbank.com/drugs/DB16690>.

Tegoprazan – a Potassium-Competitive Acid Blocker: Potential for Use in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Regimens

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.N. Voinovan, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

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

*Eradication of *Helicobacter pylori* remains a key objective in gastroenterology due to its role in the development of peptic ulcer disease, gastritis, and gastric cancer. In recent years, the effectiveness of standard treatment regimens based on proton pump inhibitors (PPIs) has declined, primarily due to increasing antibiotic resistance, particularly to clarithromycin. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs), especially tegoprazan – a second-generation representative of this class – demonstrate several pharmacological advantages over PPIs, including rapid onset of antisecretory action, metabolic stability, and an improved safety profile. Based on the analysis of current clinical trials and meta-analyses, tegoprazan has shown comparable or superior efficacy in *H. pylori* eradication regimens, including in patients with resistant strains. It has also been found to reduce the minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibiotics, indicating a potential role in mitigating antibiotic resistance, beyond its primary antisecretory mechanism. This article summarizes the pharmacological characteristics of tegoprazan, clinical data on its use, and its prospects for inclusion in international and national treatment guidelines.*

Keywords: *Helicobacter pylori*, tegoprazan, eradication therapy, antibiotic resistance



¹ Ильинская больница,
Красногорск,
Московская область

² Казанский
(Приволжский)
федеральный
университет

³ Казанский
государственный
медицинский
университет

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

⁵ Научный центр
неврологии, Москва

Синдром раздраженного кишечника: коморбидные состояния и междисциплинарная тактика ведения пациентов

Ю.А. Кучерявый, к.м.н.¹, С.Р. Абдулхаков, к.м.н.^{2,3}, Д.С. Петелин, к.м.н.⁴,
А.В. Белопасова, к.м.н.⁵

Адрес для переписки: Юрий Александрович Кучерявый, propec@mail.ru

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Петелин Д.С., Белопасова А.В. Синдром раздраженного кишечника: коморбидные состояния и междисциплинарная тактика ведения пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 78–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-78-90

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой широко распространенное функциональное расстройство кишечника, характеризующееся хронической абдоминальной болью, сочетающейся с нарушениями дефекации. В данном обзоре детально рассмотрены ключевые механизмы развития заболевания, которые включают спазм и нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, количественные и качественные изменения состава микробиоты, воспаление низкой степени и нейрогуморальную дисрегуляцию, формирующие порочный круг. Подчеркивается высокая коморбидность СРК с тревожно-депрессивными расстройствами и мигренью, что указывает на общность их патофизиологических механизмов и обосновывает необходимость междисциплинарного подхода с участием гастроэнтеролога, психиатра и невролога. Кроме того, акцентируется важность скрининга тревоги и депрессии с использованием кратких валидированных опросников PHQ-2 и GAD-2. В обзоре представлены современные данные о клинических вариантах, диагностике и комплексном лечении СРК с акцентом на персонализированный и междисциплинарный подход. Анализируется доказательная база спазмолитиков для лечения СРК, среди которых мебеверин рассматривается как основной препарат для купирования абдоминальной боли и нормализации моторики. Также обсуждаются немедикаментозные подходы, роль антидепрессантов и психотерапии в комплексном лечении.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, мультифакториальный патогенез, спазм, моторика, тревога, депрессия, персонифицированный междисциплинарный подход, лечение

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство, характеризующееся абдоминальной болью, связанное с изменением частоты и/или консистенции стула при отсутствии структурных или биохимических нарушений. В отличие от других функциональных расстройств кишечника, обязательным диагностическим критерием СРК является абдоминальная боль, что определяет необходимость ее контроля, в том числе с применением спазмолитической терапии. Согласно эпидемиологическим данным, 40,3% населения имеет хотя бы одно функциональное забо-

левание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], при этом глобальная распространенность СРК составляет 9,2% при оценке по Римским критериям III и 3,8% при оценке по Римским критериям IV [2]. Схожие величины выявлены в постпандемическом популяционном исследовании, проведенном в США, где доля СРК составила 6,1%, среди которых почти 70% пациентов хотя бы раз обращались за медицинской помощью по этому поводу [3]. Пик заболеваемости СРК у детей приходится на подростковый возраст. В России до 14% школьников младших классов и до 35% подростков страдают СРК [4]. По распространенности СРК сопоставим



с сахарным диабетом 2-го типа, а по числу обращений к врачу превосходит многие хронические соматические заболевания [3, 5, 6].

Современная биопсихосоциальная модель СРК рассматривает заболевание как результат комплексных нарушений в оси «кишечник – мозг». Изменения состава и метаболического профиля микробиоты, воспаление низкой степени, нарушение регуляции энтеральной и центральной нервных систем, а также генетически обусловленная склонность к тревожности и депрессии формируют сенсibilизированный фон, при котором даже минимальные стимулы способны провоцировать манифестацию симптомов СРК [7]. Висцеральная гиперчувствительность и феномен «сниженного порога боли» подтверждаются морфологическими изменениями, а также увеличением количества тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, степень которого коррелирует с интенсивностью абдоминальной боли [8].

Клиническая картина СРК складывается из хронической рецидивирующей абдоминальной боли в сочетании с нарушениями стула, что приводит к ограничениям в питании, которое отмечают 47–54% пациентов всех подтипов СРК. Часто встречаются коморбидные состояния: до трети пациентов имеют тревожное или депрессивное расстройство [9], а ассоциация с мигренью свидетельствует об общих механизмах центральной сенситизации [10]. Указанные нарушения препятствуют эффективному лечению СРК и способствуют формированию порочного круга, в котором желудочно-кишечные и психоэмоциональные симптомы усиливают друг друга [11, 12]. Эти данные подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода с участием гастроэнтеролога, психиатра и невролога.

Однако именно снижение качества жизни, а не тяжесть ЖКТ-симптомов в наибольшей степени коррелирует с низкой удовлетворенностью пациентов с СРК [13]. Согласно различным исследованиям, стойкое снижение качества жизни наблюдается у 15–19% пациентов, а нарушения сна – у 25–29% пациентов [11, 12]. Ограничение трудоспособности отмечается у 22–28% больных, которые пропускают от одного до пяти дней работы или учебы за квартал, в то время как 3% пациентов отсутствуют на работе или учебе шесть и более дней [11].

Рациональная стратегия, по мнению подавляющего большинства международных экспертов, предполагает ранний скрининг на предмет «красных флагов», ограниченный набор лабораторных и инструментальных исследований и быстрое назначение патогенетически обоснованной терапии [14, 15].

Среди терапевтических подходов особое место занимают спазмолитические препараты, в частности мебеверин, эффективность которого в купировании болевого синдрома и нормализации моторики кишечника подтверждена систематическим обзором 22 рандомизированных клинических исследо-

ваний [16] и отражена в клинических рекомендациях [4].

При этом патофизиология СРК сложна и многогранна, наличие тревожных, депрессивных и неврологических сопутствующих состояний может оказывать существенное влияние на выраженность абдоминальной боли, что делает особо ценным междисциплинарный подход к длительному ведению пациентов.

Патогенез, клинические фенотипы и диагностика СРК

Современное представление о патогенезе СРК основывается на биопсихосоциальной концепции, включающей взаимодействие множества факторов. К ключевым патофизиологическим звеньям заболевания относят: 1) моторно-секреторные нарушения (спазм гладкой мускулатуры кишечника, нарушение моторики); 2) висцеральную гиперчувствительность; 3) измененный состав кишечной микробиоты; 4) нарушения кишечного эпителиального барьера (синдром повышенной эпителиальной проницаемости) и локальное воспаление низкой степени; 5) повышенную реактивность центральной нервной системы (ЦНС). Эти механизмы объединены в рамках концепции оси «кишечник – мозг», что объясняет разнообразие клинических проявлений и вариабельность течения СРК у разных пациентов [17, 18].

Спазм гладких мышц кишечника считается одним из ведущих механизмов возникновения боли и изменения стула при СРК. Спазмические сокращения гладкой мускулатуры кишечника рассматриваются как ключевое звено патогенеза: именно спазм лежит в основе абдоминальной боли, усиленного газообразования и изменяет транзит кишечного содержимого, что приводит к диарее, запору или их чередованию. Нарушения перистальтики при СРК связывают с дисрегуляцией вегетативной нервной системы и кишечных энтеральных сплетений [18]. На молекулярном уровне спазм связан с повышением уровня внутриклеточного кальция, фосфорилированием легких цепей миозина и активацией протеинкиназы C, что поддерживает длительный повышенный тонус гладких мышц [19, 20]. Ведущим проявлением спазма становится висцеральная боль, которая по характеру часто носит приступообразный характер. Это связано с тем, что спазм вызывает транзиторное нарушение кровоснабжения (ишемию) и накопление метаболитов в стенке кишечника (например, простагландинов, гистамина, лактата, ионов водорода), что вызывает болевую реакцию [21, 22]. Сегментарные или тотальные спастические сокращения могут замедлять или ускорять транзит содержимого по кишке: при выраженном длительном спазме возникает задержка, проявляющаяся запором, а при нерегулярных или бессистемных сокращениях – ускоренный пассаж, вызывающий диарею. Локализация и выраженность спазма определяют клиническую

картину и разновидность расстройств стула у конкретного пациента. Терапия, нацеленная на устранение спазма гладкой мускулатуры, прежде всего применение селективных миотропных спазмолитиков, разрывает патологическую цепочку спазм – боль – дисфункция, позволяя эффективно снижать выраженность боли и нормализовать моторную функцию кишечника [18, 21, 23].

Висцеральная гиперчувствительность, характеризующаяся снижением болевого порога стенки кишки на растяжение или другие стимулы, также является одним из ключевых механизмов хронической боли при СРК [24, 25]. Этот феномен связан с периферической сенситизацией, центральными механизмами и взаимодействием с иммунной системой. Периферический компонент включает повышенную сенсорную активность висцеральных рецепторов (ноцицепторов) кишечной стенки, что нередко обусловлено локальным воспалением низкой степени.

На ранних этапах формирования СРК большое значение имеют врожденные особенности вегетативной нервной системы и висцеральной сенсорики. Электрофизиологические и морфометрические исследования показывают, что у пациентов с СРК выявляется повышенная активность ганглиев и изменение чувствительности механорецепторов [26]. Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) демонстрирует гиперактивность центров обработки боли в островке и поясной коре, что приводит к восприятию нормальных перистальтических движений как болевых. Эти нейропластические изменения поддерживаются стресс-индуцированной дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, что объясняет связь дебюта заболевания с острым или хроническим стрессом [1].

Висцеральная гиперчувствительность приводит к рефлекторному спазму гладкой мускулатуры, что является основой возникновения симптомов при СРК. Абдоминальная боль, как ведущее проявление СРК, связана именно со спазмом [24, 25], а высвобождение провоспалительных медиаторов и активация ноцицепторов усиливают проведение болевых импульсов [24, 27, 28].

Недавние исследования подтверждают роль дисбиоза в патогенезе СРК [29, 30]. Нормальная микробиота кишечника обеспечивает метаболизм нутриентов и ряда лекарственных средств, поддерживает целостность слизистой, обеспечивает иммуномодуляцию и колонизационную резистентность [31]. У человека микробиота ЖКТ преимущественно представлена такими типами бактерий, как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [32]. При дисбиозе отмечается снижение разнообразия микробного сообщества, избыточный рост отдельных таксонов и функциональные генетические сдвиги, что изменяет профиль сигнальных молекул и метаболитов [33]. Это сопровождается усилением воспаления

и окислительного стресса, повышением проницаемости эпителия и транслокации бактерий и/или их метаболитов через слизистый барьер [34]. На этом фоне активируются тучные клетки и макрофаги и происходит высвобождение провоспалительных медиаторов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), что способствует развитию воспаления низкой степени активности [35, 36].

Хотя состав микробиоты у пациентов с тяжелым СРК уже был охарактеризован в работе J. Тар и соавт. (2017) [37], данный вопрос остается недостаточно изученным, и четкого общепринятого определения состава микробиоты, ассоциированной с СРК, не существует [38]. В одном из исследований с участием 80 пациентов с СРК и 65 здоровых добровольцев у пациентов с СРК были обнаружены повышенные уровни *Ruminococcus gnavus* и *Lachnospiraceae*, а также более низкие уровни *Barnesiella intestinihominis* и *Coprococcus catus* [39]. Метаанализ 13 исследований также показал снижение представленности *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с СРК [40]. Эти сдвиги влияют на продукцию короткоцепочечных жирных кислот, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и иных медиаторов, усиливая висцеральную гиперчувствительность и тревожно-депрессивную симптоматику [41].

Доказано, что у пациентов с СРК (различных подтипов – как с диареей, так и с запором) повышена проницаемость кишечного эпителия. Даже минимальное повреждение слизистого барьера, невидимое при эндоскопическом исследовании и рутинном морфологическом исследовании, может приводить к транслокации бактериальных токсинов, активации иммунных клеток слизистой оболочки и хроническому воспалению низкой степени [17].

Наконец, все больше данных свидетельствует о том, что психологический стресс способен приводить к нарушению целостности кишечного барьера. Активация ГГН оси с повышенным выбросом кортизола приводит к изменению состава микробиоты, ослаблению межэпителиальных контактов и усилению продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, психоэмоциональные факторы формируют порочный круг: стресс $\rightarrow$ активация вегетативной нервной системы (ВНС) и висцеральная гиперчувствительность $\rightarrow$ спазм и нарушение моторики кишечника $\rightarrow$ боль в животе и нарушения стула $\rightarrow$ изменение социальной активности и ограничения в питании $\rightarrow$ усиление симптомов СРК $\rightarrow$ изменение качества жизни и ограничение трудоспособности $\rightarrow$ еще больший стресс у пациента [7, 14, 23, 42–46]. Боль и висцеральная гиперчувствительность, в свою очередь, усиливают стрессовую реакцию, а также способствуют мышечному спазму, усиливая отдельные звенья порочного круга [43, 44, 46] (рис. 1).



Рис. 1. Порочный круг СРК

Согласно Римским критериям IV, СРК диагностируется при рецидивирующей боли в животе не реже одного раза в неделю в течение последних трех месяцев, ассоциированной минимум с двумя из трех признаков: связь с дефекацией, изменение частоты и/или формы стула, суммарная длительность симптомов ≥ 6 месяцев [47].

Согласно Римским критериям IV, выделяют четыре подтипа СРК [47]:

- СРК-З – запорный тип ($> 25\%$ стула соответствуют типам 1 и 2 по Бристольской шкале и $< 25\%$ соответствуют типам 6 и 7), преобладание абдоминальной боли, вздутия;
- СРК-Д – диарейный тип ($> 25\%$ стула соответствуют типам 6 и 7 по Бристольской шкале и $< 25\%$ соответствуют типам 1 и 2), срочность дефекации, постинфекционный дебют;
- СРК-С – смешанный тип ($> 25\%$ стула соответствуют типам стула 1 и 2 и $> 25\%$ соответствуют типам 6 и 7 по Бристольской шкале), наиболее вариабельное течение;
- СРК-Н – неклассифицируемый тип, не соответствующий другим критериям.

Коморбидные состояния, связанные с СРК

Тревожные и депрессивные расстройства

По различным оценкам, от 30 до 50% пациентов с СРК страдают от сопутствующих тревожно-депрессивных состояний [48, 49]. В исследовании S. Batmaz и соавт. (2016) с участием пациентов, направленных либо непосредственно в психиатрические клиники, либо к психиатрам из гастроэнтерологических отделений, пациенты сообщали как о желудочно-кишечных, так и о психических симптомах [50]. В исследовании U. Ladabaum и соавт. (2011) СРК был связан с более высоким риском

психических расстройств: у пациентов с СРК вероятность развития тревожных расстройств и депрессии была выше, чем у здоровых добровольцев (отношение шансов (ОШ) 3,15; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 3,10–3,21 и ОШ 2,65; 95% ДИ 2,60–2,69 соответственно) [51]. Кроме того, имеются данные о более высокой частоте биполярного аффективного расстройства (ОШ 2,47; 95% ДИ 2,34–2,61) и психотических нарушений (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,54–1,99) у больных СРК [51]. Наличие депрессивного или тревожного расстройства также повышает риск развития СРК: метаанализ нескольких баз данных показал, что у пациентов с депрессией вероятность возникновения СРК значимо выше [52]. Генетические исследования подтверждают общность двух состояний: выявлены общие генетически детерминированные факторы для СРК и аффективных расстройств [53]. Вероятно, одним из факторов ассоциации данных расстройств является роль серотонина – ключевого нейромедиатора и в ЦНС, и в кишечнике (до 90% серотонина синтезируется энтерохромаффинными клетками ЖКТ). В целом, СРК можно рассматривать как часть единого континуума с функциональными и психосоматическими расстройствами. Психологические факторы риска СРК во многом совпадают с факторами риска депрессии: перенесенные в детстве насилие или травма, высокий уровень хронического стресса, низкий социально-экономический статус, склонность к соматизации и др. [54, 55]. Важно отметить двунаправленность связи: наличие СРК утяжеляет течение депрессии и тревоги, повышая вероятность назначения психотропной терапии.

Сопутствующие психоэмоциональные нарушения ухудшают прогноз СРК, ассоциируются с более выраженным болевым синдромом и резистентностью

Опросник PHQ-2				
Как часто за последние две недели вы:	Ни разу	Несколько дней	Более половины дней	Почти каждый день
Испытывали снижение интереса или удовольствия от выполнения ежедневных задач или дел?	0	1	2	3
Чувствовали себя подавленно, угнетенно или безнадежно?	0	1	2	3

Опросник GAD-2				
Как часто за последние две недели вы:	Ни разу	Несколько дней	Более половины дней	Почти каждый день
Чувствовали себя нервным (-ой), тревожным (-ой) или «на взводе»?	0	1	2	3
Не могли остановить или контролировать свои переживания или беспокойства?	0	1	2	3

Рис. 2. Опросники PHQ-2 и GAD-2 (по [57, 58])

к стандартному лечению [56]. Поэтому выявление и коррекция тревожно-депрессивных состояний являются обязательной частью ведения таких пациентов. На первичном приеме целесообразен экспресс-скрининг на депрессию и тревогу с помощью кратких опросников. Рекомендуются, в частности, американские шкалы PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2) и GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2) – простые и чувствительные инструменты для первичной оценки.

PHQ-2 включает два вопроса о симптомах депрессии за последние две недели (суммарный балл ≥ 3 свидетельствует о вероятной депрессии), а GAD-2 представляет собой аналогичную шкалу из двух вопросов для оценки тревоги (суммарный балл ≥ 3 указывает на возможное тревожное расстройство (рис. 2) [57, 58].

Преимущество PHQ-2 и GAD-2 – простота использования: их можно применять даже на амбулаторном приеме врача общей практики, чтобы не пропустить психологическую проблему. При положительных результатах экспресс-скрининга рекомендуется провести более подробную диагностику, например с помощью шкал депрессии и/или тревоги Гамильтона (HDRS и HARS соответственно). Целесообразно направление пациента к врачу-психиатру (или психотерапевту) для углубленного обследования и при необходимости – лечения. Важно донести до пациента, что выявление тревожно-депрессивных симптомов служит частью комплексного подхода к лечению СРК. При направлении к психиатру врачу первичного звена следует объяснить цель консультации: даже при отсутствии симптомов тревоги или депрессии прием антидепрессантов может облегчить симптомы СРК за счет нейромодулирующего действия на ось «кишечник – мозг».

С учетом высокой частоты сочетания СРК с тревожно-депрессивными расстройствами современные клинические рекомендации включают методы психофармакотерапии и психотерапии в план лечения СРК. В частности, зарубежные и российский консенсусы рассматривают антидепрессанты как средства модификации оси «кишечник – мозг» у пациентов с рефрактерными и тяжелыми формами СРК [4, 14]. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают доказанной эффективностью в снижении выраженности абдоминальной боли и общих симптомов СРК и рекомендуются в качестве терапии второй линии. Их эффективность связывают с сочетанием нейромодулирующего и анальгетического действий (благодаря антихолинергическому влиянию на кишечник, снижению чувствительности афферентов и улучшению сна). ТЦА при СРК применяются в меньших дозах, чем при лечении большого депрессивного расстройства, – в так называемых «малых дозах» (например, амитриптилин 10–25 мг на ночь), однако при недостаточной эффективности допустимым считается повышение дозы до 75 мг перед сном [4].

При преобладании тревожной симптоматики и жалоб на депрессивное состояние целесообразно применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Хотя в крупных плацебо-контролируемых исследованиях эффективность СИОЗС при СРК была вариабельна, метаанализы и клинический опыт указывают, что данная терапия улучшает общее состояние пациентов, снижая тяжесть симптомов. Британское общество гастроэнтерологов (British Society of Gastroenterology, BSG) относит СИОЗС ко второй линии терапии СРК (после диетических мер и спазмолитиков) [14]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological

Association, AGA) также отмечает благоприятное влияние СИОЗС на совокупность симптомов СРК, хотя подчеркивает высокую гетерогенность исследований [59]. Выбор конкретного препарата осуществляется с учетом сопутствующих жалоб. К примеру, некоторые авторы выделяют преимущества флувоксамина: помимо серотонинергического действия, он замедляет метаболизм мелатонина (улучшая сон) и активирует σ_1 -рецепторы (дополнительные анксиолитический и когнитивно-протективный эффекты) [60–62]. Однако количество контролируемых исследований отдельных антидепрессантов при СРК ограничено.

Помимо медикаментов, важнейшей частью лечения пациентов с СРК являются психотерапевтические методики. Если на фоне стандартной фармакотерапии (диета, спазмолитики, слабительные/антидиарейные, антидепрессанты) существенного улучшения не достигается, рекомендуется подключение психотерапии. Наиболее убедительной доказательной базой при СРК обладает когнитивно-поведенческая терапия, а также методики релаксации и гипнотерапии, ориентированные на кишечные симптомы [4, 14]. Считается, что психотерапия помогает пациентам выработать стратегии преодоления стресса, уменьшить катастрофизацию симптомов, разорвать порочный круг тревоги и висцеральной боли. Таким образом, для достижения ремиссии при СРК с коморбидной тревогой/депрессией зачастую необходимо сочетание медикаментозных и немедикаментозных психологических подходов.

Головная боль

Хроническая головная боль, в том числе мигрень, часто ассоциирована с СРК. Эпидемиологические исследования подтверждают двунаправленную связь между этими патологиями. С одной стороны, у пациентов с СРК распространенность мигрени и других видов головной боли статистически значимо выше, чем в общей популяции, с другой стороны, у пациентов с мигренью чаще выявляются симптомы СРК. Согласно исследованиям, у пациентов с мигренью риск развития СРК повышен в 4,13 раза (ОШ 4,127; 95% ДИ 3,325–5,121) [63], тогда как при СРК вероятность мигрени возрастает в 1,6 раза (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,5–1,7) [64].

Оба состояния относятся к функциональным расстройствам с нарушением болевой чувствительности и чаще встречаются у молодых женщин, что предполагает общие патогенетические механизмы. Мигрень – это форма первичной головной боли, в основе которой лежит нейроваскулярная дисрегуляция и центральная сенситизация [65, 66]. При мигрени в головном мозге, особенно в гипоталамусе и стволовых центрах болевой модуляции, формируется генерализованная гипервозбудимость нейронов. Приступ мигрени сопровождается выбросом провоспалительных нейропептидов, в частности кальцитонин-ген-связанного пептида

(calcitonin gene-related peptide, CGRP), и цитокинов, приводящих к активации тригеминальных ноцицепторов и длительной болевой импульсации [67]. Одновременно возникающие вегетативные симптомы (тошнота, рвота, фото- и фонофобия) указывают на системное вовлечение ЦНС и периферических нервных путей. Эти же нейромедиаторы и воспалительные механизмы затрагивают и ЖКТ. Например, CGRP обладает выраженным эффектом на кишечник: он может нарушать кишечную моторику и усиливать висцеральную чувствительность [68]. Стресс и гормональные сдвиги, запускающие мигрень, способны одновременно усиливать и кишечные проявления.

Ключевыми медиаторами, участвующими в патогенезе как СРК, так и мигрени являются:

- Серотонин (5-НТ): модулирует висцеральную чувствительность и моторику кишечника, а также ноцицепцию в ЦНС. При СРК отмечаются снижение экспрессии серотонинового транспортера в слизистой толстой кишки и повышение чувствительности 5-НТ₃-рецепторов, что сходно с изменениями при мигрени [24, 69, 70].
- ГАМК: снижение уровня ГАМК коррелирует с висцеральной гиперчувствительностью и цефалгией, способствуя центральной сенситизации [70, 71].
- Кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ): активация КРГ-рецепторов при стрессовых воздействиях увеличивает генерацию боли, провоцируя симптомы СРК и мигрени [69, 71].
- Катехоламины: у части пациентов с СРК выявляют повышение уровня норадреналина при наличии сопутствующей мигрени и дисфункциональных расстройств [70].

К триггерным факторам, провоцирующим одновременное обострение симптомов со стороны кишечника и нервной системы, относятся следующие: психоэмоциональное напряжение, нарушения режима питания, дисбаланс микробиоты, воспалительные и метаболические изменения.

Особое значение имеет влияние ГН оси: ее активация при стрессе приводит к изменению состава кишечной микробиоты и повышению проницаемости кишечника. Это сопровождается системным высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α и др.), которые способны стимулировать ноцицепторы тройничного нерва и провоцировать мигренозный болевой приступ. Одновременно цитокины повышают общую чувствительность к боли и снижают порог толерантности, что утяжеляет проявления как мигрени, так и абдоминальной боли при СРК [72]. Помимо гуморального, существует и прямой нейрональный путь влияния кишечника на мозг: чрезмерная афферентная импульсация по блуждающему нерву (например, при висцеральной гиперчувствительности) может способствовать гипервозбудимости центральных структур и способствовать высокой вероятности развития мигренозного приступа.

Мигрень – яркий пример взаимодействия по оси «кишечник – мозг»: данные указывают, что у пациентов с мигренью часто наблюдаются нарушения микробиоты кишечника, а влияние на микрофлору способно смягчать как кишечные, так и цефалгические симптомы [73].

Связь мигрени и СРК имеет практические последствия. Неврологи отмечают, что пациенты с мигренью нередко жалуются на сопутствующие кишечные проблемы, а гастроэнтерологи – что пациенты с СРК часто сообщают о периодических головных болях. Выявление обеих патологий важно для оптимизации лечения. Так, наличие мигрени требует осторожности при выборе лекарств: например, амитриптилин часто применяется для профилактики хронической мигрени, но он может усилить запоры [74], поэтому при СРК-З его назначение нежелательно. Тем не менее при СРК-Д амитриптилин может быть эффективным в отношении симптомов обоих заболеваний. Таким образом, врачу любой специальности следует подходить к лечению пациента широкоформатно: при ведении больного с мигренью расспрашивать о кишечных симптомах и, наоборот, при СРК – интересоваться наличием хронических болей вне ЖКТ.

Если пациент с СРК отказывается от консультации психиатра или психотерапевта при выраженных тревожно-депрессивных жалобах, рациональной тактикой может стать направление к неврологу. В компетенцию врача-невролога входит назначение ТЦА или СИОЗС, а также других препаратов для лечения хронической боли, которые одновременно повлияют и на мигрень, и на кишечные симптомы. Междисциплинарный подход при сочетании СРК и мигрени обеспечивает более высокую эффективность лечения, чем изолированное лечение каждого заболевания по отдельности.

Современная терапия СРК

Терапия СРК ориентирована на купирование доминирующих симптомов с учетом патогенетических механизмов и индивидуальных особенностей пациента. Поскольку проявления СРК могут варьировать (боль, диарея, запор, метеоризм, тревога и т.д.), схема терапии составляется индивидуально, с обязательной оценкой ее эффективности. Вместе с тем клинические руководства предлагают определенный пошаговый алгоритм [4, 14, 59].

В рекомендациях отмечается [4, 14, 59], что начальным этапом лечения становятся модификация образа жизни и диеты. Важно разъяснить пациенту природу заболевания, а также устранить страхи относительно его состояния. Совместно с пациентом врач выявляет, какие именно симптомы (боль, диарея, запор, вздутие) приносят наибольшее беспокойство, и формулирует четкие, конкретные цели лечения (например, мягкий оформленный стул один раз в один-два дня при запоре, уменьшение частоты диареи, снижение интенсивности боли). Основными стратегическими целями при

СРК являются достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности и нормализация качества жизни пациента. Следует обозначить примерные сроки ожидания значимого улучшения в четыре – шесть недель терапии (для получения стойкого эффекта лечение следует проводить в течение минимум трех месяцев [4], а при необходимости его продолжительность следует увеличить до 6–12 месяцев [4, 14]). Если у пациента присутствуют устойчивые тревожно-депрессивные жалобы, панические атаки, фобии либо выраженные хронические боли вне ЖКТ (головная боль, фибромиалгия и др.), целесообразно направить его к профильному специалисту – психиатру, неврологу, клиническому психологу. В разговоре следует упомянуть о возможных дополнительных методах лечения: психотерапии (особенно когнитивно-поведенческая терапия), методах релаксации, йоге, физиотерапии, массажах и др. Хотя уровень доказательности у них разный, многие пациенты готовы попробовать такие подходы и, если они не противостоят основному лечению, эти методы могут значительно снизить стресс. В частности, регулярная медитация снижает выраженность боли и улучшает качество жизни пациентов по сравнению со стандартным ведением [75].

Рекомендуется нормализация режима дня, полноценный сон, регулярная умеренная физическая активность, так как эти меры снижают уровень стрессовых медиаторов и улучшают моторику кишечника. Диета low-FODMAP может существенно уменьшить симптомы у многих пациентов с СРК, поэтому ее рекомендовано соблюдать в течение как минимум четырех – шести недель, затем рацион постепенно расширять, отслеживая переносимость отдельных продуктов [14, 76]. В то же время не стоит полностью исключать клетчатку: при склонности к запору объем пищевых волокон, наоборот, увеличивают, так как они улучшают консистенцию стула и служат пищевым субстратом для жизнедеятельности комменсальных бактерий. Ведение дневника питания и симптомов может помочь выявить индивидуальные пищевые триггеры. Выбор лекарственных средств определяется преобладающими симптомами СРК и его подтипом. Первой линией терапии при абдоминальной боли являются спазмолитические средства, среди которых мебеверин занимает ведущее положение благодаря селективному действию на гладкую мускулатуру кишечника [4, 14, 59]. Мебеверин блокирует быстрые натриевые каналы, тормозит выход кальция из внутриклеточных депо и устраняет спазм, не вызывая при этом гипотонии и сохраняя физиологическую перистальтику кишечника [77]. Важным преимуществом мебеверина является отсутствие системных антихолинергических эффектов, то есть препарат не вызывает сухости во рту, нарушений аккомодации, тахикардии и задержки мочи, что выгодно отличает его от ряда классических спазмолитиков [78].



Эффективность мебеверина была доказана в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании с участием 40 пациентов с СРК-Д было показано, что прием мебеверина 200 мг дважды в день улучшал качество жизни, а также влиял на количество дефекаций в день [79]. В другом исследовании с участием 607 пациентов, которые проходили лечение мебеверином (Дюспаталином) в течение восьми недель, было показано [80], что качество жизни, связанное с СРК, значительно улучшилось уже к четвертой неделе лечения. Еще в одном клиническом исследовании с участием 91 пациента с СРК-Д до и после лечения оценивали частоту дефекаций, общее время транзита по толстой кишке, сывороточные уровни субстанции Р и нейропептида Y [81]. Ежедневная частота дефекаций значительно снизилась после начала лечения ($2,7 \pm 1,1$ в сравнении с $2,1 \pm 1,0$, $p < 0,005$), а консистенция стула стала оформленной: доля пациентов с жидким стулом уменьшилась с 19,5 до 2,2% (доля пациентов с мягким стулом возросла с 78,3 до 87,0%, а доля пациентов с твердым стулом изменилась с 2,2 до 10,9%). Лечение мебеверином улучшало общее самочувствие у 71,8% пациентов. В другом исследовании с участием 56 пациентов (54 закончили лечение) мебеверин продемонстрировал не только выраженный спазмолитический эффект, но и эукинетическое действие – способствовал нормализации транзита химуса по кишке [82]. В исследовании участвовали пациенты с СРК-Д (15 пациентов), СРК-З (21 пациент), а также пациенты со спастической дискинезией толстой кишки при различных заболеваниях органов пищеварения в фазе ремиссии. До лечения у всех включенных в исследование пациентов имела место абдоминальная боль различной степени выраженности, которая в среднем составляла $2,60 \pm 0,25$ балла (1 балл – легкая степень выраженности болевого синдрома, а 3 балла – тяжелая степень, которая нарушала активность больного). У 41 (73,2%) больного боль ассоциировалась с запорами, а у 15 (26,8%) – с диареей. После четырех недель комплексной терапии с включением мебеверина у большинства больных была отмечена положительная динамика. Боль в животе полностью купирована у 75,9% больных, а у 24,1% степень ее выраженности значительно уменьшилась ($2,60 \pm 0,25$ в сравнении с $1,10 \pm 0,10$ балла, $p < 0,05$), и большинству не потребовалось дальнейшее применение препарата. Нормализация стула отмечена у 77,8% больных, у остальных (как с запорами, так и с диареей) выраженность нарушения стула снизилась более чем на 1 балл.

Мебеверин обладает хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении [83]. Так, в систематическом обзоре восьми исследований с участием 555 пациентов, получавших мебеверин или плацебо в течение 4–16 недель, отмечалось [84], что нежелательные явления при применении мебеверина были редки или о них вовсе не

сообщалось. В двух исследованиях частота нежелательных явлений в группе мебеверина составила 24%, а в группе плацебо – 22,5%. Согласно результатам проведенных исследований [85], курс мебеверина длительностью восемь недель приводит к стойкой ремиссии СРК и функциональных расстройств билиарной системы, а положительный терапевтический эффект от лечения может сохраняться в течение шести месяцев и более.

Оригинальный препарат мебеверина (Дюспаталин) характеризуется пролонгированным высвобождением благодаря микрогранулированной форме, что обеспечивает стабильную концентрацию в сравнении с дженериками [86].

В 2013 г. М.А. Бутов и соавт. провели исследование [87], в котором оценивали влияние разных препаратов мебеверина на ключевые показатели желчевыделения у пациентов с билиарной дисфункцией, сопровождающейся гипертонусом сфинктера Одди. Было выявлено, что клинический эффект при приеме дженерика (Ниаспама) был выражен меньше, чем при приеме Дюспаталина. Фармацевтическое тестирование растворимости подтвердило неэквивалентное высвобождение мебеверина при pH 4,5: гранулы Дюспаталина растворялись медленнее и равномернее, тогда как капсулы дженериков высвобождали субстанцию быстрее из-за иной технологии производства (порошковая или смешанная форма внутри капсулы), что потенциально влияет на терапевтические результаты [88]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на одинаковое количественное содержание мебеверина гидрохлорида, Дюспаталин и воспроизведенные препараты нельзя считать взаимозаменяемыми ввиду различий в технологии производства, профиле высвобождения и клинической эффективности [86].

В 2022 г. был опубликован систематический обзор 22 исследований [89], в котором суммируются доказательная база мебеверина и приводятся данные об эффективности препарата в терапии пациентов с СРК. В шести исследованиях было выявлено значимое снижение оценки боли в животе после лечения мебеверином по сравнению с исходным уровнем [79, 90–94], еще в 11 исследованиях препарат оказывал благоприятное воздействие на уменьшение боли и дискомфорта в животе [80, 95–104]. В двух исследованиях было показано превосходство мебеверина над плацебо в отношении боли в животе [97, 98]. В трех исследованиях изучали влияние мебеверина на вздутие живота, и во всех из них было показано положительное влияние препарата на выраженность данного симптома [97, 101, 102]. В пяти исследованиях оценивали влияние мебеверина на нарушения стула [91, 94, 96, 97, 105], и результаты четырех из них показали, что лечение уменьшило выраженность нарушений стула [91, 94, 96, 97]. Лечение мебеверином в течение трех – шести не-

дель приводило к разрешению запоров у 62–79% пациентов [102, 103], аналогичным образом шесть недель лечения приводили к улучшению или полному разрешению диареи [95]. Кроме того, мебеверин оказывал положительное влияние на симптомы тревоги и депрессии, оцененные по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [106]: средний балл для тревоги при терапии мебеверином снизился с 9,23 до 8,70 к шестой неделе лечения, а затем – до 8,20 к 12-й неделе лечения. Через 6 и 12 недель лечения у 85 и 78% пациентов соответственно получены нормальные показатели оценки депрессии по шкале HADS [106]. Благоприятный профиль безопасности и минимальный риск межлекарственных взаимодействий позволяют применять мебеверин в комплексной терапии СРК, например, совместно с препаратами для лечения тревожно-депрессивных расстройств или мигреней. Кроме спазмолитиков, для лечения пациентов с СРК целесообразно применение слабительных и антидиарейных средств в зависимости от подтипа СРК. Применение пробиотических штаммов бактерий также может улучшить общее состояние части пациентов с СРК, хотя польза от применения конкретных пробиотиков варьирует [4, 14, 59]. Как уже упоминалось выше, другой важной частью терапии при сопутствующих психических симптомах и хронической боли могут стать антидепрессанты. ТЦА и СИОЗС имеют значительную доказательную базу и могут уменьшить выраженность тревожно-депрессивных симптомов. Таким образом, согласно современным рекомендациям [4, 14, 59], первым этапом лечения становятся немедикаментозные меры, спазмолитики и/или средства для коррекции стула в зависимости от подтипа заболевания. При недостаточном эффекте целесообразно усиление терапии, в частности назначение антидепрессантов. В рекомендациях отдельно подчеркивается, что при тяжелом рефрактерном СРК необходим мультидисциплинарный подход, избегающий чрезмерных инвазивных вмешательств и полипрагмазии [14]. Пациентам с СРК следует назначать регулярные визиты к гастроэнтерологу для отслеживания динамики симптомов (в начале лечения через четыре – шесть недель, затем – раз в три месяца) в соответствии с поставленными целями [4, 14, 59]. При достижении

стойкой ремиссии возможно постепенное снижение доз некоторых препаратов, однако, поскольку СРК склонен к рецидивирующему течению, целесообразно продолжать длительное наблюдение пациентов.

Заключение

Рассмотрение СРК как мультифакторного расстройства, в основе которого лежат влияние стресса, спазм, висцеральная гиперчувствительность, нарушение микробиоты кишечника, иммунная дисрегуляция, позволяет объяснить разнообразие его клинических проявлений и ассоциаций. Высокая коморбидность СРК с тревожно-депрессивными расстройствами, мигренью и другими функциональными патологиями требует от врача комплексного взгляда на проблему.

В терапии СРК применяется многоцелевой подход: сочетание изменений образа жизни и диеты, психологической поддержки и фармакотерапии в зависимости от ведущих симптомов. Базисным компонентом остается спазмолитическая терапия (в частности, Дюспаталин) для контроля болевого синдрома и спазмов. Согласно рекомендациям Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) от 2017 г. [107], длительность терапии должна составлять 6–12 месяцев, а в соответствии с британскими рекомендациями [14, 108], оценку эффективности терапии спазмолитиками следует проводить не менее чем через три месяца. Большинство исследований демонстрирует более выраженный эффект при продолжительном курсе. Прием Дюспаталина в течение восьми недель может быть оптимальным при СРК, ввиду улучшения качества жизни и описанного эффекта последствия. При добавлении антидепрессантов не следует отменять препараты прямого желудочно-кишечного действия (спазмолитики), поскольку это может спровоцировать рецидив СРК. При нарушениях стула приоритет отдают слабительным или антидиарейным средствам. Такой мультидисциплинарный подход позволяет разорвать порочный круг патогенеза СРК, когда кишечные и психологические факторы взаимно тягостят друг друга. Персонализированный подход, учитывающий коморбидный профиль пациента, является современным стандартом лечения СРК. ●

Литература

1. Sperber A., Bangdiwala S., Drossman D., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021; 160: 99–114.e3.
2. Oka P., Parr H., Barberio B., et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 5: 908–917.
3. Almario C.V., Sharabi E., Chey W.D., et al. Prevalence and burden of rome iv irritable bowel syndrome in the united states: results from a nationwide cross-sectional study. *Gastroenterology*. 2023; 165: 1475–1487.
4. Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/892_1.
5. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol*. 2014; 6: 71–80.

6. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.
7. Mayer E.A., Ryu H.J., Bhatt R.R. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol. Psychiatry*. 2023; 28: 1451–1465.
8. Akbar A., Yiangou Y., Facer P., et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008; 57: 923–939.
9. Staudacher H.M., Black C.J., Teasdale S.B., et al. Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity – approach to multidisciplinary management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20: 582–596.
10. Todor T.S., Fukudo S. Systematic review and meta-analysis of calculating degree of comorbidity of irritable bowel syndrome with migraine. *Biopsychosoc. Med.* 2023; 17: 22.
11. Bhinder G., Meza-Cardona J.M., Low A., et al. Irritable bowel syndrome patient experience: a survey of patient-reported symptoms by irritable bowel syndrome subtype and impact on quality of life. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2023; 6: 219.
12. Kopczynska M., Mokros L., Pietras T., Malecka-Panas E. Quality of life and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Prz. Gastroenterol.* 2018; 13: 102.
13. Snijkers J.T.W., Winkens B., Weerts Z.Z.R.M., et al. Satisfaction with life in ibs is associated with psychological burden rather than gastrointestinal symptom severity. *Am. J. Gastroenterol.* 2024; 119: 512–520.
14. 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: 1214–1240.
15. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116: 17–44.
16. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Rydzewska G. The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome – a systematic review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 1044.
17. Skonieczna-żydecka K., Marlicz W., Misera A., et al. Microbiome – the missing link in the gut-brain axis: focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J. Clin. Med.* 2018; 7: 521.
18. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (7): 2219–2241.
19. Hafen B.B., Burns B. Physiology, Smooth Muscle. *StatPearls*, 2023.
20. Horowitz A., Menice C.B., Laporte R., Morgan K.G. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol. Rev.* 1996; 76: 967–1003.
21. Hasler W.L., Grabauskas G., Singh P., Owyang C. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022; 34: e14339.
22. Holzer P. Acid-Sensing Ion Channels in Gastrointestinal Function. *Neuropharmacology*. 2015; 94: 72.
23. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015; 313: 949–958.
24. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22: 558–574.
25. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum*. 2022; 24: 297–305.
26. Goyal R.K., Hirano I. The Enteric Nervous System. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1106–1115.
27. Chen M., Ruan G., Chen L., et al. Neurotransmitter and intestinal interactions: focus on the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 817100.
28. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20: 6759.
29. Enck P., Aziz Q., Barbara G., et al. Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16014.
30. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y., et al. The microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136.
31. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., et al. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 8836–8847.
32. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y., et al. The Microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136.
33. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018; 44: 34.
34. Toor D., Wasson M.K., Kumar P., et al. Dysbiosis disrupts gut immune homeostasis and promotes gastric diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 2432.
35. Grover M., Vanuytsel T., Chang L. Intestinal permeability in disorders of gut–brain interaction: from bench to bedside. *Gastroenterology*. 2025; 168: 480–495.
36. Rao M., Gershon M.D. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13: 517–528.
37. Tap J., Derrien M., Törnblom H., et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 152: 111–123.e8.

38. Canakis A., Haroon M., Weber H.C. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2020; 27: 28–35.
39. Jeffery I.B., Das A., O'Herlihy E., et al. Differences in fecal microbiomes and metabolomes of people with vs without irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1016–1028.e8.
40. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liv. Dis.* 2017; 49: 331–337.
41. Drossman D.A., Tack J. Rome foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2022; 162: 675–679.
42. Kirkik D., Tas S.K. Unveiling the intricacies of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30: 4763–4767.
43. Mayer E.A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Investig.* 2015; 125: 926–938.
44. La Torre D., Van Oudenhove L., Vanuytsel T., Verbeke K. Psychosocial stress-induced intestinal permeability in healthy humans: What is the evidence? *Neurobiol. Stress.* 2023; 27: 100579.
45. Hanning N., Edwinston A.L., Ceuleers H., et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 1756284821993586.
46. Vergnolle N. Abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 19 (6): 350.
47. Rome IV Criteria – Rome Foundation n.d. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.
48. Hu Z., Li M., Yao L., et al. The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: a network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21: 23.
49. Aziz M.N.M., Kumar J., Nawawi K.N.M., et al. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and neurodegeneration: a bidirectional communication from gut to brain. *Nutrients.* 2021; 13: 3061.
50. Batmaz S., Yildiz M., Songur E. Gastrointestinal symptoms in psychiatry: comparison of direct applications and referrals. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2016; 29 (3): 202–209.
51. Ladabaum U., Boyd E., Zhao W.K., et al. Diagnosis, comorbidities and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 10 (1): 37–45.
52. Zhu R., Zhang N., Zhu H., et al. Major depressive disorder and the risk of irritable bowel syndrome: a mendelian randomization study. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2024; 12: e2413.
53. Ruan X., Chen J., Sun Y., et al. Depression and 24 gastrointestinal diseases: a Mendelian randomization study. *Transl. Psychiatry.* 2023; 13 (1): 146.
54. Dong Z., Wang X., Xuan L., et al. The interaction effect between childhood trauma and negative events during adulthood on development and severity of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2025; 25 (1): 321.
55. Mansouri A., Rarani M.A., Fallahi M., Alvandi I. Irritable bowel syndrome is concentrated in people with higher educations in Iran: an inequality analysis. *Epidemiol. Health.* 2017; 39: e2017005.
56. Ji Y., Li H., Dai G., et al. Systematic review and meta-analysis: impact of depression on prognosis in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 39 (8): 1476–1488.
57. Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) – Mental Health Screening – National HIV Curriculum n.d. <https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/phq-2>.
58. Generalized Anxiety Disorder 2-item (GAD-2) – Mental Health Screening – National HIV Curriculum n.d. <https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/gad-2>.
59. Chang L., Sultan S., Lembo A., et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology.* 2022; 163: 118–136.
60. Albayrak Y., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 964: 153–161.
61. Emmanuel N.P., Lydiard R.B., Crawford M. Treatment of irritable bowel syndrome with fluvoxamine. *American Journal of Psychiatry.* 1997; 154 (5): 711–712.
62. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А. Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Consilium Medicum.* 2014; 16: 42–46.
63. Abdulrahman K.A., Alenazi N.S., Albishri S.B., Alshehri F.F. Association of migraine and irritable bowel syndrome in Saudi Arabia: a nationwide survey. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 8690562.
64. Cole J.A., Rothman K.J., Cabral H.J., Zhang Y., Farraye F.A. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 26.
65. Jacobs B., Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. *Neuroscience.* 2016; 338: 130–144.
66. Schwedt T.J. Multisensory Integration in Migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26 (3): 248–253.
67. Wattiez A.S., Sowers L.P., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2020; 24 (2): 91–100.
68. Ailani J., Kaiser E.A., Mathew P.G., et al. Role of calcitonin gene-related peptide on the gastrointestinal symptoms of migraine – clinical considerations: a narrative review. *Neurology.* 2022; 99: 841.

69. Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)*. 2011; 26: 119–21.
70. Gros M., Gros B., Mesonero J.E., Latorre E. Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: emerging approaches for management. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 3429.
71. Dudzińska E., Grabrucker A.M., Kwiatkowski P., et al. The importance of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome – plant metabolites in IBS treatment. *Pharmaceuticals*. 2023; 16 (10): 1405.
72. Sic A., Bogicevic M., Brezic N., et al. Chronic stress and headaches: the role of the hpa axis and autonomic nervous system. *Biomedicines*. 2025; 13 (3): 463.
73. Tirani S.A., Khorvash F., Saneei P., et al. Effects of probiotic and vitamin D co-supplementation on clinical symptoms, mental health, and inflammation in adult patients with migraine headache: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2024; 22 (1): 457.
74. Инструкция по медицинскому применению препарата amitriptilin. ЛП-№(005700)-(ПГ-RU) n.d. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bab58431-687c-474a-8b0b-394f2b3b69cc.
75. D'Silva A., Marshall D.A., Vallance J.K., et al. Meditation and yoga for irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118: 329–337.
76. FODMAP diet: what you need to know. Johns Hopkins Medicine. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/fodmap-diet-what-you-need-to-know>.
77. Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Y. The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2023; 17 (8): 189–195.
78. Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Y., et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2021; 5: 155–164.
79. Chakraborty D.S., Hazra A., Sil A., Pain S. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? *J. Family Med. Prim. Care*. 2019; 8: 3173.
80. Hou X., Chen S., Zhang Y., et al. Quality of Life in Patients with irritable bowel syndrome (IBS), assessed using the ibs-quality of life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin. Drug. Investig.* 2014; 34: 783–793.
81. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)*. 2000; 15: 925–930.
82. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Назарбекова Р.С. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. *РМЖ*. 2005; 2: 101.
83. Boisson J., Coudert P., Depuis J. Long term tolerance of mebeverine. *Actual. Cardiol. Angeiol. Int. (Paris)*. 1987; 16: 289–292.
84. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (5): 547–553.
85. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2009; 2: 48.
86. Maev I.V., Bordin D.S., Ilchishina T.A., Kucheryavyy Y.A. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2021; 2021: 122–34.
87. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 5: 36–41.
88. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 9: 135–140.
89. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Rydzewska G. The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome – a systematic review. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1044.
90. Rahman M., Ahmed D., Mahmuduzzaman M., et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh. Med. J.* 2014; 23 (1): 105–113.
91. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23: 1098–1104.
92. Hatami K., Kazemi-Motlagh A., Ajdarkosh H., et al. Comparing the efficacy of cumin sofoof with mebeverine on irritable bowel syndrome severity and quality of life: a double-blind randomized clinical trial. *Cres. J. Med. Biol. Sci.* 2020; 7 (2): 186–194.
93. Mokhtare M., Asadipناه M., Bahardoust M., et al. Efficacy of adding Luvos® Healing Earth supplementation to mebeverine in improving symptoms and quality of life of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *Biomed. Res. Ther.* 2018; 5: 2776–2783.
94. Tudor G. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome. *Br. J. Clin. Pract.* 1986; 40: 276–278.

95. Guslandi M. Mebeverine plus saccharomyces boularii versus mebeverine alone in the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a retrospective analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: S495.
96. Baume P. Mebeverine, an effective agent in the irritable colon syndrome. *Aust. N. Z. J. Med.* 1972; 2 (1): 34–36.
97. Prout B. The treatment of irritable bowel syndrome. Two doses of mebeverine compared. *Practitioner.* 1983; 227: 1607–1608.
98. Capurso L., Koch M., Tarquini M., et al. The irritable bowel syndrome – a crossover study of octilonium bromide, mebeverine and placebo. *Clin. Trials. J.* 1984; 21: 285–291.
99. Schaffstein W., Panijel M., Lüttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicenter double-blind study. *Curr. Ther. Res.* 1990; 47: 136–145.
100. Jones R.H., Holtmann G., Rodrigo L., et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13 (11): 1419–1427.
101. Sahib A.S. Treatment of irritable bowel syndrome using a selected herbal combination of iraqi folk medicines. *J. Ethnopharmacol.* 2013; 148: 1008–1012.
102. Inauen W., Halter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine slow release (200mg) vs mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome. *Drug. Investig.* 1994; 8: 234–240.
103. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A., et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1995; 20: 277–282.
104. Gilbody J., Fletcher C., Hughes I., Kidman S. Comparison of two different formulations of mebeverine hydrochloride in irritable bowel syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 461–464.
105. Kruis W., Weinzierl M., Schüssler P., Holl J. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion.* 1986; 34: 196–201.
106. Everitt H.A., Moss-Morris R.E., Sibelli A., et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: feasibility randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a patient self-management cognitive behavioural therapy website. (MIBS trial). *BMC Gastroenterol.* 2010; 10: 136.
107. Managing irritable bowel syndrome. Information for the public. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Guidance. | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/ifp/chapter/Managing-irritable-bowel-syndrome>.
108. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019; 68 (Suppl 3): s1–s106.

Irritable Bowel Syndrome: Comorbid Conditions and Interdisciplinary Tactics of Management

Yu.A. Kucheryavy, PhD¹, S.R. Abdulhakov, PhD^{2,3}, D.S. Petelin, PhD⁴, A.V. Belopasova, PhD⁵

¹ Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region

² Kazan Federal University

³ Kazan State Medical University

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁵ Scientific Center of Neurology, Moscow

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

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized by the chronic abdominal pain associated with bowel movement disorders. This review details the key mechanisms of disease development, which include spasm and motility disorders, visceral hypersensitivity, quantitative and qualitative changes in the microbiota composition, low-grade inflammation, and neurohumoral dysregulation which form a vicious circle. The authors emphasize that IBS has a high comorbidity with anxiety-depressive disorders and migraine, which indicates common features of their pathophysiological mechanisms. And so, there is a need for an interdisciplinary approach with a gastroenterologist, psychiatrist, and neurologist involved. In addition, they underline the importance of screening such patients for anxiety and depression using short validated questionnaires PHQ-2 and GAD-2. The review presents current data on IBS clinical variants, diagnostics and comprehensive treatment with a personalized and interdisciplinary approach. The evidence base of antispasmodics for IBS treatment is analyzed, among which Mebeverine is considered to be the key drug for relieving abdominal pain and normalizing motility. Non-medicamentous management, the role of antidepressants and psychotherapy in IBS treatment are discussed as well.

Keywords: irritable bowel syndrome, multifactorial pathogenesis, spasm, motility, anxiety, depression, personalized interdisciplinary approach, treatment

НЕ ТЕРЯТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ: В ЧЕМ СЕКРЕТ ОСОБОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЮСПАТАЛИН®?



МИКРОГРАНУЛА
ДЮСПАТАЛИН®



Благодаря особой
лекарственной форме
**БИОДОСТУПНОСТЬ
МЕБЕВЕРИНА
СОСТАВЛЯЕТ 97%²**



2

ОБОЛОЧКИ



За счет **внешней
кислотоустойчивой оболочки**
МИКРОГРАНУЛА
НЕ РАЗРУШАЕТСЯ В ЖЕЛУДКЕ
и доставляет максимальное
количество мебеверина
в точку приложения
— кишечник¹



**Внутренняя оболочка
пролонгированного
высвобождения**
позволяет поддерживать
равномерную терапевти-
ческую концентрацию
мебеверина в кишечнике
**НА ПРОТЯЖЕНИИ 12
ЧАСОВ^{1,2}**

1. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Симаненков В. И., Тихонов С. В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 134-141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Дюспаталин®, капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг. ЛП-№(005401)-(РГ-РУ). RUS2361309 (v1.0)

Общая характеристика
лекарственного препарата
Дюспаталин® 200мг



Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

¹ ООО «Медлайн-Сервис», Москва

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Медико-социальные проблемы мальнутриции в современной гериатрии

К.А. Великолуг, д.м.н.¹, А.О. Буеверов, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Константин Александрович Великолуг, Vel_71@mail.ru

Для цитирования: Великолуг К.А., Буеверов А.О. Медико-социальные проблемы мальнутриции в современной гериатрии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 92–103.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-92-103

Цель обзора – рассмотреть современные тенденции изучения мальнутриции, выделить базовые подходы в диагностике и решении этой важнейшей мультидисциплинарной проблемы.

Основные положения. Недостаточность питания, а также глобальный голод остаются серьезными проблемами во всем мире. Так, около 805 млн людей продолжают страдать от хронического голода, а более 2 млрд страдают от дефицита микронутриентов. Ранее термин «мальнутриция» использовали для описания недоедания, но в современных исследованиях это понятие стало общим для определения всех вариантов недостаточности питания. Распространенность мальнутриции в развитых странах достигает 5%. Среди пожилых людей и пациентов с хроническими заболеваниями частота мальнутриции возрастает в два раза, среди госпитализированных больных и проживающих в домах престарелых – более чем в три. Недостаточность питания – полиэтиологичное патологическое состояние, основными причинами развития которого являются социально-экономические и медицинские факторы. Разработанная модель «Детерминанты мальнутриции у пожилых людей» дает возможность лучше понимать этиологию мальнутриции, которую можно использовать как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Оценка и раннее выявление недостаточности питания должны проводиться на основании фенотипических и этиологических критериев. Несомненный интерес в диагностике мальнутриции представляют такие биохимические маркеры, как тирозин, триптофан и фенилаланин. Уход за пожилыми людьми должен быть индивидуализированным и комплексным, обеспечивающим адекватное потребление питательных веществ, чтобы поддерживать и улучшать пищевой статус и качество их жизни.

Заключение. Научные и практические исследования подтверждают многофакторный аспект проблемы мальнутриции, поэтому слаженная работа мультидисциплинарной команды специалистов (терапевты, врачи общей практики, гериатры, диетологи, стоматологи, медицинские психологи, социальные работники, медицинские сестры) позволяет эффективно взаимодействовать в процессах диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста и решать проблему недостаточности питания с помощью активного внедрения пациент-ориентированных технологий.

Ключевые слова: мальнутриция, эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, пожилой и старческий возраст

Введение

Социальный феномен старения человечества – необратимый глобальный процесс, связанный с демографическим постарением населения, увеличением доли пожилых людей в общей численности

населения. Это результат социально-экономических и длительных демографических изменений, сдвигов в характере воспроизводства населения, рождаемости, смертности, а также частичной миграции. По мнению геронтологов, старение рассматривает-

ся как биологическое явление, характеризующееся «временной непрерывностью, гетерогенностью на клеточном, соматическом и молекулярном уровнях и способностью модулироваться» [1].

Согласно новому докладу «Перспективы мирового населения: пересмотр 2015 года» Департамента по экономическим и социальным вопросам Организации Объединенных Наций (ООН) [2], в последние годы наблюдается существенное увеличение числа и доли пожилых людей в общей численности населения и этот процесс будет ускоряться в следующем десятилетии. По прогнозу, число людей в возрасте 60 лет и старше во всем мире увеличится на 56% с 901 млн до 1,4 млрд в период с 2015 по 2030 г. К 2050 г. доля стареющего населения, как ожидается, увеличится более чем вдвое, достигнув почти 2,1 млрд. По данным доклада Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН «Перспективы мирового населения: пересмотр 2017 года» [3], 25% населения Европы составляют люди в возрасте 60 лет и старше и, по оценкам, это число составит 35% в 2050 г. и 36% в 2100 г. Вероятный глобальный рост численности пожилого населения с 2017 по 2050 г. составит: 65% – в Азии, 14% – в Африке и 11% – в Латинской Америке и Карибском бассейне. Численность новозеландцев в возрасте старше 80 лет к 2050 г. составит более 510 тыс. человек, австралийцев – 2,8 млн [4]. Текущий глобальный сценарий прогнозирует, что количество людей в возрасте старше 80 лет увеличится со 137 млн в 2017 г. до 425 млн в 2050 г., достигнув почти 909 млн в 2100 г.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила успешное старение приоритетом своей работы по проблемам старения в период с 2016 по 2030 г. и разработала политическую основу, подчеркивающую необходимость действий в различных секторах [5]. Цель программы – дать возможность пожилым людям развивать и поддерживать функциональные способности, которые обеспечивают благополучие и позволяют им активнее участвовать в жизни общества. Пожилые люди (лица в возрасте 65 лет и старше) являются самой быстрорастущей возрастной группой, и прогнозы ООН предсказывают, что к 2050 г. число взрослых в возрасте 65 лет и старше будет вдвое больше, чем число детей в возрасте до пяти лет, а также превзойдет число молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. Ожидается, что к 2050 г. показатели выживаемости населения мира увеличатся примерно на пять лет, которые в 2019 г. составляли 72,6 года [6].

Пожилый возраст связан со снижением адаптивной и регенеративной способностей, что приводит к более высоким показателям заболеваемости. Биология старения понимается как связанное со временем снижение физиологических функций, приводящее к изменениям в функциональной эффективности различных систем органов, а также к снижению устойчивости к физическим и когнитивным стрессовым факторам, однако существуют большие индивидуальные различия в этих изменениях. Старение характеризуется различными физическими, физи-

ологическими и когнитивными изменениями в организме человека. Для здорового старения проблема правильного и качественного питания остается важнейшим фактором здоровья. Поддержание адекватного статуса питания, а также достаточного потребления питательных веществ является ключом к здоровью и качеству жизни, а также модулятором здорового старения, как определено ВОЗ. Поскольку возраст является одним из основных факторов риска развития хронических заболеваний, пожилые люди особенно подвержены потере веса, связанной с заболеванием, потере мышечной массы и силы, что может существенно повлиять на выздоровление и клинический исход заболевания. Расстройства пищевого поведения у пожилых людей приводят к прогрессированию таких хронических заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [7, 8, 9].

Многофакторный анализ образа старости, существующий в том или ином обществе, напрямую детерминирует со многими аспектами жизни пожилых людей: их самооценкой, положением в обществе и участием в общественной жизни, качеством жизни, где одной из составляющих здоровья является качественное питание.

Комплексный анализ основных составляющих успешного старения и заключительного этапа жизни был проведен американскими учеными С.А. Derp, D.V. Jeste (2006) [10], а также британским ученым А. Bowling (2007) [11], разрабатывающими концепт «успешное старение».

Ученые отмечают в качестве необходимых элементов успешного старения высокую сохранность физического здоровья, когнитивных функций, а также различные психологические и социальные факторы. К психологическим критериям относят в первую очередь удовлетворенность жизнью, комфортное психоэмоциональное состояние, адекватную самооценку, чувство востребованности, отсутствие депрессивных состояний. Из социальных критериев отмечают активную вовлеченность в общественную жизнь, желание и способность к социальным контактам [10, 11].

Цель обзора – рассмотреть современные тенденции изучения мальнутриции, выделить мультидисциплинарные подходы в процессах диагностики и лечения больных с недостаточностью питания.

Этиология, патогенез, эпидемиология заболевания

Проблема недостаточности питания активно обсуждается в современной медицине. Необходимо отметить, что понятие «недостаточность питания» (malnutrition) появилось в медицине в 40–50-е гг. XX века. Проблема недостаточности питания исследовалась при описании состояний, возникающих в результате неполноценного питания у детей в странах Азии, Африки и Латинской Америки. Ученые описывали и характеризовали данное состояние как патологическое, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ и приводящее к изменению компонентного состава организма, а именно: снижению

массы тела, физической и умственной активности, неблагоприятному прогнозу [12].

С целью защиты здоровья детей и решения медико-социальных проблем детства были разработаны программы и методические рекомендации по проведению мероприятий для устранения возникновения риска данного болезненного состояния.

В связи с увеличением доли людей пожилого и старческого возраста, что в настоящее время является глобальной проблемой человечества, недостаточность питания (мальнутриция) является серьезной медико-социальной проблемой современной гериатрии.

Мальнутриция возникает в результате недостаточного потребления или нарушений усвоения/всасывания пищи, что приводит к изменению состава тела – уменьшению сухой/тощей массы и массы клеток тела [13].

Существует несколько определений мальнутриции. Британская ассоциация парентерального и энтерального питания (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, BAPEN) определяет мальнутрицию как: «состояние питания, при котором дисбаланс или недостаток питательных веществ приводят к изменению формы, размера и состава тела, а также к нарушению функций и ухудшению прогноза заболеваний» [14].

M. Elia и R. Stratton в 2003 г. дали следующее определение мальнутриции: «Мальнутриция – это состояние питания, при котором недостаток, избыток или дисбаланс энергии, белков и других нутритивных компонентов приводит к выраженным негативным эффектам в тканях и органах, нарушает процесс их нормального функционирования» [15].

Ученые и практики отмечают, что недостаточное поступление пищевых веществ, нарушение процессов переваривания пищевых веществ (макро- и микронутриентов), как и уменьшение их всасывания, сопровождаются развитием целого спектра различных состояний и патологических процессов. Именно поэтому для характеристики данных состояний используются разные термины: мальнутриция, мальдигестия, мальассимиляция, мальабсорбция [16].

Мальдигестия (синдром нарушенного пищеварения) – комплекс кишечных симптомов, причиной которых является недостаточное переваривание пищевых веществ. Данный синдром в той или иной степени свойственен всем болезням, при которых снижается поступление пищеварительных ферментов и желчных кислот в просвет тонкой кишки.

Мальассимиляция – это нарушение процессов кишечного переваривания и всасывания. Данный термин используется значительно реже в научной литературе.

Мальабсорбция определяется как нарушение всасывания слизистой оболочкой и транспорта адекватно переваренных пищевых продуктов, включая витамины и микроэлементы. Термин «мальабсорбция» до сих пор широко употребляется как наиболее общий для определения всех проблем переваривания и всасывания.

Недостаточность питания (код E40 – E46 по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10)) можно условно разделить на первичную, вызванную недостаточным потреблением питательных веществ, и вторичную, как результат имеющихся у пациента заболеваний или приема лекарственных препаратов, которые мешают усвоению питательных веществ. По степени тяжести различают легкую, умеренную и тяжелую недостаточность питания.

Мальнутриция у пациентов пожилого и старческого возраста имеет сложное и многофакторное происхождение. Понимание факторов риска имеет решающее значение для эффективного решения проблемы мальнутриции, но сложная этиология неполноценного питания все еще не до конца изучена.

В области медицины наибольшую популярность для определения формального консенсусного мнения получил метод Дельфи. Метод Дельфи предполагает сбор анонимных мнений экспертов путем рассылки формализованных анкет с возможностью внесения комментариев, знакомство экспертов с суммарными выводами. Анкетирование проводят в несколько повторяющихся этапов. Участники последовательно заполняют сначала первый, а затем последующие варианты опросников. Эксперты могут ознакомиться с мнениями других участников, их аргументами и скорректировать свой ответ. В опросе участвуют только специалисты со знаниями и опытом в области обсуждения. Желательно, чтобы уровень компетенций участников совпадал. Конференция по выработке консенсуса предполагает разработку согласованного решения при личном общении, без формального информирования экспертов, при этом может не быть структурированной схемы взаимодействия экспертов.

С использованием модифицированного процесса Дельфи международная группа экспертов разработала модель для теоретической основы этиологии мальнутриции «Детерминанты мальнутриции у пожилых людей» (determinants of malnutrition in aged persons, DoMAP) и, в частности, потенциальные причинные механизмы развития недостаточности питания [17]. Модельная конструкция состоит из трех треугольных уровней, иллюстрирующих предполагаемое направление причинности различных факторов риска развития недостаточности питания. Мальнутриция (МН) находится во внутреннем ядре модели, окруженном различными слоями факторов риска. Непосредственный слой состоит из трех основных условий, которые приводят к мальнутриции (низкое потребление, высокие потребности и нарушение биодоступности питательных веществ). Следующий слой состоит из факторов, которые напрямую вызывают одно из этих состояний, а самый внешний уровень представляет факторы, которые влияют на прямые факторы и косвенно вызывают одно из трех основных состояний. Представленная модель дает возможность лучше понимать этиологию мальнутриции, которую можно

использовать как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Рассматриваемые факторы могут потенциально влиять на три основных компонента и таким образом вызывать мальнугитию (рисунок).

Основными причинами развития недостаточности питания являются физиологические, психологические, социально-экономические и медицинские факторы [18].

Для возмещения энерготрат организма, поддержания массы тела и обеспечения роста необходимо постоянное восполнение количества расходуемых белков, жиров и углеводов, а также воды, минеральных солей и витаминов.

В организме постоянно наблюдается взаимодействие двух противоположных процессов – анаболизма (ассимиляции) и катаболизма (диссимиляции). Преобладание катаболических процессов приводит к постепенному разрушению компонентов клеток и тканей, снижению массы тела. Энергия, освобождаемая при их расщеплении, трансформируется в тепловую и механическую.

Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма необходимо минимальное количество калорий, которые сжигает организм в состоянии покоя. Основной обмен – это минимальное количество энергии, необходимое для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма в стандартных условиях. С возрастом основной обмен замедляется; начиная с 20-летнего возраста, каждые десять лет этот показатель снижается приблизительно на 2%. Интенсивность основного обмена у мужчин в среднем составляет 1 ккал/кг/ч, то есть за сутки на основной обмен расходуется около 1700 ккал (для мужчины весом 70 кг); для женщин эта величина на 10% меньше. Энергетические затраты и физическая активность, а следовательно, и потребность в энергии, снижаются с возрастом; потребность в энергии у 80-летних на 20–30% ниже, чем у 30-летних [19]. Потребность в энергии для пожилого человека с индексом массы тела (ИМТ) 20 кг/м² составляет от 32 до 38 ккал/кг [20]. По данным В. Bates и соавт. (2016), у мужчин в возрасте 19–64 лет среднее общее суточное потребление калорий составило 2107 ккал, у мужчин старше 65 лет – 1835 ккал; у женщин в возрасте 19–64 лет среднее общее суточное потребление калорий составило 1595 ккал, у женщин старше 65 лет – 1488 ккал [21].

С возрастом снижается потребность в пище, из-за чего высок риск развития недостаточности питания. Изменяется состав тела (пропорции костной, мышечной и жировой массы). Рост уменьшается, и в возрасте от 30 до 80 лет женщины и мужчины могут потерять до 6 см и 5 см роста соответственно. Потеря мышечной массы приводит к увеличению доли жира в организме, внутрибрюшному и внутримышечному перераспределению жировой массы. Атрофия мышц и слабость в результате старения могут ограничить подвижность, силу и повседневную активность человека. Саркопения и остеопороз



Детерминанты мальнугитии у пожилых людей

повышают риск падений, перелома проксимального отдела бедренной кости, что приводит к снижению качества жизни и высокой смертности [22–26].

Снижение обоняния и вкуса является распространенной проблемой среди пациентов пожилого и старческого возраста. А. Lampuré и соавт. (2015) установили, что пристрастие к соленой пище увеличивается с возрастом, тогда как пристрастие к сладкой пище снижается [27].

По данным A.R. Mangels (2018), 20% пожилых людей в возрасте 65 лет и старше не имеют естественных зубов [28]. Заболевания полости рта могут существенно влиять на качественный прием и усвоение пищи [29].

Особое внимание необходимо обратить на саркопеническую дисфагию как на фактор риска развития мальнугитии у гериатрических больных. Возрастная утрата мышечной массы верхних отделов пищеварительного тракта может проявляться уменьшением размеров языка, подбородочно-подъязычной мышцы и стенки глотки, а также увеличением диаметра глотки. Эти изменения снижают силу языка, ограничивают диапазон движений языка, ухудшают сокращение мышц глотки и уменьшают выносливость глотательных мышц – все это становится факторами риска для развития дисфагии [30].

Наиболее частым расстройством сна у пациентов пожилого и старческого возраста является инсомния. По определению Международной классификации, инсомния – это нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие при достаточных для нормального сна условиях и сопровождающиеся нарушением повседневной

деятельности. При обследовании гериатрических больных с использованием краткой шкалы оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA) было обнаружено, что расстройство сна у них тесно связано с мальнутрицией. Независимо друг от друга мальнутриция и нарушение сна увеличивают риск падений, когнитивных нарушений и депрессии [31].

Недостаточность питания может быть ранним симптомом депрессии или деменции. Человек с деменцией может забывать принимать пищу и испытывать потерю аппетита. Блуждание также является симптомом деменции, что приводит к сжиганию калорий и потере веса. По мере прогрессирования деменции способность готовить для себя пищу и есть снижается, что подвергает людей высокому риску мальнутриции [32].

P. Cullen и соавт. (1997), изучив распространенность и особенности нарушений питания у пациентов с деменцией в домах престарелых, выявили, что при заболевании у 21% исследуемых возрастало потребление продуктов питания, у 22,1% снижалось потребление продуктов питания, 2,9% пытались есть несъедобные предметы, 11,4% предпочитали сладкое и стали избирательными в еде (7,4%) либо, напротив, стали менее привередливыми (4,0%). В этом же исследовании было выявлено, что снижение аппетита коррелировало с гипотимией (стойкое снижение настроения), а предпочтение сладкой пищи ассоциировалось с диагнозом «болезнь Альцгеймера» [33]. Мальнутриция может отрицательно влиять на иммунную систему пожилого человека, приводя к замедленному заживлению ран, повышенному риску пролежней и повышенному риску инфекций и послеоперационных осложнений [34].

Причинами развития мальнутриции могут быть также побочные эффекты лекарственных препаратов, ограниченная мобильность, нарушения функционирования верхних конечностей, ревматоидный артрит, язвенная болезнь, атрофический гастрит, сердечная недостаточность, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования, гиперметаболизм (например, гипертиреоз) [35].

Хроническое воспаление оказывает долгосрочное негативное воздействие на все органы и системы организма. Процесс прогрессирующего хронического вялотекущего системного воспаления у пожилых людей, который не имеет определенного очага инфекции, был назван «инфламейджинг». Инфламейджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина (на ранних стадиях клинических проявлений вообще может не быть). Инфламейджинг частично ответствен за возникновение многих возрастных заболеваний, например, болезни Альцгеймера, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2, саркопении, а также злокачественных ново-

образований [36–39]. Инфламейджинг также может способствовать нарушению статуса питания, но необходимы дополнительные исследования в данной области [40].

На недостаточность питания также влияют и социально-экономические факторы. Условия проживания человека могут влиять на тип и разнообразие потребляемой пищи, тем самым влияя на здоровье. В пожилом возрасте распространенной причиной одиночества является потеря близких. Вследствие одиночества человек теряет мотивацию покупать продукты, готовить еду и принимать пищу. Изоляция или проживание в одиночестве могут привести к снижению аппетита и потребления пищи [41].

Еще одна проблема, с которой сталкиваются пожилые люди, – это бедность. Плохое экономическое положение не позволяет пожилым людям купить себе безопасные и качественные продукты питания. Пожилым людям с низким или средним доходом приходится выбирать между покупкой лекарств, оплатой жилья и/или продуктов питания. Чаще всего пожилые люди принимают во внимание такие обстоятельства, как расположение торговых центров, стоимость и качество продуктов. Нахождение в доме престарелых пожилого человека по желанию или без его желания особенно влияет на изменение социально-психологической ситуации и привычного образа жизни (режим дня, сон, ежедневные привычки, прием пищи, межличностные отношения) [42].

Недостаточность питания, а также глобальный голод остаются большими проблемами в последние два десятилетия, несмотря на достигнутый значительный прогресс. В мире около 805 млн людей продолжают страдать от хронического голода, а более 2 млрд страдают от дефицита микронутриентов. В то же время в странах с низким и средним уровнем дохода растут случаи ожирения и избыточного веса.

По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО), на борьбу с голодом и белково-энергетической недостаточностью мировая экономика тратит в год 1,4–2,1 трлн долларов США, или 2–3% мирового валового внутреннего продукта (ВВП) [43].

Крупное многонациональное исследование, в котором были собраны данные из 12 разных стран (Австралия, Бельгия, Франция, Германия, Италия, Япония, Нидерланды, Южная Африка, Испания, Швеция, Швейцария и США), показало, что 67% пожилых людей в домах престарелых испытывают недостаточность питания или подвержены его риску. Кроме того, 86% госпитализированных пожилых людей, 91% находящихся в реабилитационных центрах и 38% пожилых людей, проживающих в обществе, находились в группе риска развития мальнутриции [44]. По данным BAPEN, в Великобритании более 3 млн человек испытывают недостаточность питания, из них 1,3 млн (11%) людей старше 65 лет и 28–38% пациентов старше 65 лет, поступивших в больницы, подвержены риску недостаточности питания [14, 45]. Согласно данным российских иссле-

Фенотипические и этиологические критерии недостаточности питания (адаптировано из [12])

Фенотипические критерии			Этиологические критерии	
Потеря массы тела, %	Низкий ИМТ, кг/м ²	Сниженная мышечная масса	Снижение объема потребляемой пищи или нарушение ее усвоения	Воспаление
> 5% в течение последних шести месяцев или > 10% за период более шести месяцев	< 20, если пациент младше 70 лет, или < 22, если пациент старше 70 лет	По данным методов измерения состава тела	≤ 50% от энергетических потребностей более одной недели или любое снижение в течение более чем двух недель, или любое хроническое заболевание ЖКТ, которое неблагоприятно влияет на усвоение или всасывание пищи	Острое заболевание/ травма или хроническое заболевание, сопровождающееся воспалительной реакцией
	Лица азиатской расы: < 18,5, если пациент младше 70 лет, или < 20, если пациент старше 70 лет			

Пороговые значения для классификации тяжести недостаточности питания на стадии 1 и на стадии 2

Стадия	Фенотипические критерии		
	Потеря массы тела, %	Низкий ИМТ, кг/м ²	Сниженная мышечная масса
Стадия 1: умеренная степень недостаточности питания (требуется один фенотипический критерий, который соответствует этой степени)	5–10% в течение последних шести месяцев или 10–20% за период более шести месяцев	< 20, если пациент младше 70 лет, < 22, если пациент 70 лет и старше	Легкий или умеренный дефицит (согласно методам измерения состава тела)
Стадия 2: тяжелая степень недостаточности питания (требуется один фенотипический критерий, соответствующий этой степени)	> 10% в течение последних шести месяцев или > 20% за период более шести месяцев	< 18,5, если пациент младше 70 лет, < 20, если пациент 70 лет и старше	Тяжелый дефицит (согласно методам измерения состава тела)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

дований, распространенность риска развития недостаточности питания среди свободно проживающих людей в возрасте 65 лет и старше составляет от 17,3 до 25,8%, а непосредственно недостаточности питания – 0,3–1,8% [46].

Диагностика

В 2018 г. Глобальная инициатива руководства по борьбе с недостаточностью питания (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) запустила основанную на консенсусе рамочную программу, включающую двухэтапный подход к скринингу и оценке недостаточности питания во всех секторах глобального здравоохранения, то есть «критерии GLIM» [12].

Цель программы состояла в разработке фенотипических и этиологических критериев недостаточности питания для обоснования диагноза «мальнутриция». Критерии GLIM были тщательно изучены с момента запуска программы. С 2019 г. было опубликовано более 1000 статей GLIM, из которых 200 были прикладными.

Необходимо отметить, что рамочная программа GLIM была разработана коллективным руководством четырех основных обществ клинического питания и метаболизма (European Society for clinical nutrition and Metabolism, ESPEN), Американской ассоциации парентерального и энтерального питания (American

Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN), Латиноамериканской федерации диетотерапии, Клиники питания и метаболизма (Latin American Federation of Nutritional Therapy, Clinical Nutrition and Metabolism, FELANPE), Ассоциации парентерального и энтерального питания Азии (Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia, PENZA) [12].

В таблице представлен проверенный инструмент скрининга, который дает объективную информацию для тщательной оценки и раннего выявления недостаточности питания на основании фенотипических и этиологических критериев.

Диагностика недостаточности питания у пациентов пожилого и старческого возраста устанавливается на основании данных анамнеза, физикального обследования, валидированных инструментов скрининга недостаточности питания, лабораторных и инструментальных исследований.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.11.2021 № 1068н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов пожилого и старческого возраста (диагностика и лечение)» для диагностики данного состояния утверждены консультации врача-гериятра, врача-диетолога, врача-терапевта, врача общей практики, лабораторные методы исследования (исследование уровня осмолярности крови, клиниче-

ский анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический) [47].

Пациенты с недостаточностью питания обычно жалуются на слабость, вялость, заторможенность, снижение массы тела, истончение конечностей, снижение работоспособности.

Вне зависимости от причины клинические последствия недостаточности питания включают прогрессирующую потерю массы тела, астеновегетативный синдром, синдром полигландулярной эндокринной недостаточности, признаки атрофии органов пищеварения, супрессию сокоотделения, нарушения переваривания и всасывания, признаки циркуляторной гипоксии органов и тканей, признаки иммунодефицита, признаки полигиповитаминоза.

К клиническим признакам мальнутриции относят специфические изменения кожи (шелушение, депигментация, ксероз, экхимозы и др.), волос (истончение, спиральное закручивание, выпадение), ногтей (койлонихия, бороздчатость, расслоение, ломкость), ротовой полости (хейлоз, гунтеровский глоссит, изъязвления и трещины языка, разрыхление десен, ослабление фиксации зубов), глаз (бляшки Бито, сухость конъюнктивы и роговицы, нарушение сумеречного зрения, нарушения рефракции и др.), конечностей (отеки, гипотрофия мышц, мышечная боль, судороги и др.).

В диагностике и мониторинге мальнутриции используются антропометрические, биохимические, воспалительные и функциональные маркеры, каждый из которых обеспечивает уникальную информацию о трофологическом статусе человека [48].

Для антропометрической оценки нутритивного статуса используются росто-весовые показатели и их производные: масса тела, рост, идеальная масса тела и величина ее отклонения, ИМТ, толщина кожно-жировой складки, окружность плеча [35].

Толщина кожной складки определяется на уровне III ребра и в параумбиликальной области сбоку от прямой мышцы живота. Толщина кожно-жировой складки над трицепсом измеряется в миллиметрах с помощью штангенциркуля. Окружность плеча измеряется в сантиметрах на уровне средней трети.

Наиболее часто в клинической практике для ориентировочной оценки нутритивного статуса используется ИМТ. Данный показатель был разработан Adolphe Quetelet в 1869 г. и рассчитывается по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – вес в кг, h – рост в метрах. Однако ИМТ имеет ограничения, например, он может быть интерпретирован неправильно при наличии отеков или при сильно развитой мускулатуре. Расчет ИМТ требует точного измерения веса и роста человека, что может быть затруднительно для людей с ограниченной подвижностью, особенно в пожилом возрасте. С возрастом уменьшается рост человека, что приводит к ложному увеличению ИМТ на 1,6 единицы у женщин и на 1,2 единицы у мужчин в возрасте от 30 до 80 лет [35].

Существуют методы исследования, позволяющие получать оценки состава тела, опираясь на физические

закономерности и ряд параметров, которые измеряют в ходе обследования. Остальные методы практически не зависят или мало зависят от индивида и считаются постоянными, к ним относят гидростатическое взвешивание (гидростатическая денситометрия), воздушную плетизмографию, рентгеновскую денситометрию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА), биоимпедансометрию (БИА), калиперометрию [12, 16].

Гидростатическая денситометрия основана на различиях плотности жировой и безжировой массы. Неудобство исследования связано с длительностью процедуры измерений (до 1 часа) и необходимостью полного погружения в воду, что снижает возможность использования данного метода у детей и пожилых людей.

Воздушная плетизмография проводится в герметичной кабине, заполненной обычным воздухом. Процедура измерения состава тела занимает 5–7 минут. Рентгеновская денситометрия используется для оценки состояния периферического и осевого скелета, профилактики травматизма опорно-двигательного аппарата, диагностики остеопороза.

Эталоном определения скелетно-мышечной массы являются КТ и МРТ. Преимущество КТ заключается в возможности изучения с высокой разрешающей способностью пространственной структуры тканей и органов, включая разделную оценку содержания подкожного и внутреннего жира. В отличие от МРТ, КТ дает возможность оценки плотности ткани в каждой точке изображения поперечного сечения тела. МРТ используется для построения объемных анатомических изображений тела, изучения физико-химических свойств биологических тканей и анализа состава тела. Недостатками МРТ и КТ являются высокая их стоимость, необходимость проведения обследования в стационарных условиях и использование ионизирующего электромагнитного источника излучения при КТ.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – доступный и широко применяемый метод определения состава тела и мышечной массы. В основе метода лежит измерение интенсивности потока рентгеновских лучей, проходящих через ткани организма. Метод ДРА позволяет определять композиционный состав всего тела или отдельных регионов (массу жировой ткани, тощую массу, процентное содержание общей жировой ткани).

Биоимпедансометрия – методика количественного анализа состава тела пациента (в том числе мышечной и жировой ткани) путем измерения разницы удельного сопротивления и диэлектрической проницаемости тканей, органов и жидких сред организма при прохождении электрического тока. Метод БИА позволяет определять композиционный состав всего тела или отдельных регионов (массу жировой ткани, тощую массу, процентное содержание общей жировой ткани).

Метод калиперометрии заключается в измерении толщины кожно-жировых складок на определенных участках тела при помощи специальных устройств – калиперов. Калиперометрия является одним из первых методов, используемых для изучения состава тела. В настоящее время в мире производится большое количество моделей калиперов, которые отличаются друг от друга конструктивными особенностями, точностью измерения, условиями применения, ценой и другими показателями.

Критерии GLIM позволяют использовать функциональные тесты в качестве вспомогательной меры в диагностике мальнотриции. Существует много способов измерения силы и функции мышц: сила рукопожатия, измеряемая динамометром, скорость походки (четырёх- или шестиминутная ходьба в обычном темпе), тест вставания со стула, который измеряет время, необходимое для того, чтобы встать со стула пять раз подряд как можно быстрее без подлокотников, или тест с подсчетом количества вставаний со стула в течение 30 секунд [12, 48].

Лабораторные исследования дают возможность достаточно полно выявлять нарушения метаболических процессов, так как позволяют оценивать содержание как соматического, так и висцерального белка. Для оценки недостаточности питания обычно используются такие биохимические маркеры, как сывороточный альбумин, трансферрин, транстиретин, инсулиноподобный фактор роста 1, ретинолсвязывающий белок, абсолютное количество лимфоцитов [48]. Исследования последних лет показывают, что уровни тирозина, триптофана и фенилаланина являются потенциальными биомаркерами мальнотриции [49, 50]. Одним из важных лабораторных методов исследования в гериатрической практике является исследование уровня осмолярности крови. У пациентов пожилого и старческого возраста наиболее часто встречается дегидратация, сочетающаяся с дефицитом натрия в плазме крови (гипонатриемия). Гипонатриемия наблюдается при недостаточном потреблении жидкости или ее больших потерях. Гипонатриемия (концентрация натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л) обычно сочетается с гипоосмолярностью крови (ниже 270 мосм/л), из-за чего внеклеточный и внесосудистый объемы жидкости уменьшаются, а клетки паренхиматозных органов (в первую очередь головного мозга) набухают и увеличиваются. Дегидратация с гипернатриемией развивается вследствие того, что потери воды существенно превышают потери натрия. Гипернатриемия (концентрация натрия в сыворотке крови выше 145 ммоль/л) чаще сочетается с гиперосмолярностью крови (выше 290 мосм/л), из-за чего внеклеточный и внутрисосудистый объемы жидкости увеличиваются, а клетки паренхиматозных органов (в первую очередь головного мозга) сморщиваются и уменьшаются вследствие резкой дегидратации [20].

Желудочно-кишечная эндокринная система играет ключевую роль в регуляции и интеграции множества процессов, которые способствуют нормальному

перевариванию и усвоению питательных веществ. В физиологии питания важная роль отводится специфическому желудочно-кишечному гормону холецистокину, который выступает регулятором поведенческих физиологических актов, вызывая чувство сытости и контролируя аппетит. В регуляции углеводного обмена существенная роль отводится гормону грелину. Основным фактором, стимулирующим секрецию данного гормона, является дефицит энергетических субстанций. Между ИМТ и уровнем грелина в крови имеется строгая обратная коррелятивная связь. Снижение веса тела при похудании сопровождается ростом секреции грелина, последующее повышение веса – снижением уровня гормона в крови. Установлено, что у людей молодого возраста уровень грелина в крови достоверно выше, чем у пожилых [42].

Хроническое системное воспаление и оксидативный стресс у пациентов пожилого и старческого возраста проявляются повышенным уровнем С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли, интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6. Возникающая в результате потеря аппетита и чувство раннего насыщения, наблюдаемые у данной категории людей, приводят к недостаточному потреблению пищи и высокому риску развития мальнотриции [51, 52]. В настоящее время продолжается изучение фактора роста фибробластов 21 (Fibroblast Growth Factor, FGF21). Данный фактор рассматривается как потенциальный маркер ряда заболеваний и преждевременного старения. Уровень FGF21 в крови увеличивается при СД 2 и его осложнениях (диабетическая нефропатия, диабетическая макроангиопатия), синдроме поликистозных яичников, гестационном диабете, ожирении, ишемической болезни сердца, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, атеросклерозе, хронической почечной недостаточности, митохондриальных заболеваниях, в пожилом возрасте [53–58].

Для выявления недостаточности питания у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется проводить скрининг с помощью различных валидированных шкал [59]. Выделяют основные валидированные инструменты скрининга недостаточности питания:

- ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 – Nutritional Risk Screening (NRS-2002 или ESPEN) – скрининг нутритивного риска Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма;
- Canadian Nutrition Screening Tool (CNST) – канадский инструмент скрининга питания;
- Mini Nutritional Assessment (MNA) и Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF) – краткая шкала оценки питания;
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) – универсальный скрининг недостаточности питания;
- Nutritional Risk Screening 2002 (NRS2002) – скрининг нутритивного риска;
- Malnutrition Screening Tool (MST) – инструмент скрининга недостаточности питания;

- Simplified Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ) – упрощенный опросник по теме питания;
- Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) – опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов».

Лечение

Признание различных факторов риска, которые могут способствовать развитию мальнутриции, позволяет понять, что лечение мальнутриции, как и ее диагностика, являются такими же сложными и трудными. Прием пищи, нутритивная поддержка и поддержание водного баланса имеют большое значение для пациента, нуждающегося в оказании медицинской помощи. Основными принципами режима питания гериатрических пациентов являются регулярные приемы пищи, исключение длительных промежутков между ними, а также обильных приемов пищи.

В соответствии с рекомендациями ESPEN по клиническому питанию и гидратации в гериатрии уход за пожилыми людьми должен быть индивидуализированным и комплексным, чтобы обеспечивать адекватное потребление питательных веществ, поддерживать или улучшать состояние питания и качество их жизни [20].

Нутритивная поддержка представляет собой процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов (отличных от обычного приема пищи), включающий питание специальными смесями перорально (напиток, дополнение к диетическому питанию), энтеральное питание через зонд или стому, а также парентеральное питание [60, 61].

Перед проведением нутритивной поддержки необходимо правильно оценить потребности больного. Оценка энергетических потребностей может осуществляться расчетными способами или с помощью непрямой калориметрии. Согласно рекомендациям ESPEN, ориентировочное значение потребления энергии для пожилых людей составляет 30 ккал на 1 кг массы тела в сутки. Это значение должно быть скорректировано в индивидуальном порядке в зависимости от пищевого статуса, уровня физической активности, статуса заболевания и переносимости. Потребление белка у пожилых людей должно составлять не менее 1 г белка на кг массы тела в сутки. Количество белка в рационе должно быть индивидуально подобрано с учетом нутритивного статуса, уровня физической активности и коморбидности [20].

Основными задачами нутритивной поддержки являются:

- 1) обеспечение энергетических и пластических потребностей организма;
- 2) поддержание активной белковой массы, функции тканей, особенно иммунной системы, скелетных и дыхательных мышц;
- 3) восстановление имеющихся потерь;
- 4) коррекция метаболических нарушений;
- 5) профилактика и лечение полиорганной недостаточности.

Способы проведения нутритивной поддержки:

- ✓ сиппинг (sip feeding) – пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками;
- ✓ энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд);
- ✓ энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более шести недель;
- ✓ парентеральное питание;
- ✓ смешанное питание.

Парентеральное питание – способ обеспечения больного питательными веществами, минуя ЖКТ. При этом специальные инфузионные растворы, способные активно включаться в обменные процессы организма, могут вводиться через периферическую или центральную вену. Основным недостатком парентерального питания является развитие дистрофических изменений слизистой оболочки кишечника из-за отсутствия поступления питательных веществ. Это увеличивает риск возникновения инфекционных осложнений на фоне синдрома транслокации бактерий. Возможным решением данной проблемы является использование комбинированной формы нутритивной терапии (смешанное питание), при которой на фоне полного парентерального питания сохраняется необходимое поступление питательных веществ в кишечник.

Заключение

В мире отмечается устойчивая тенденция к старению населения. При этом долгожители (от 80 лет и старше) – самая быстро прогрессирующая по численности возрастная группа во многих странах мира. Среди людей пожилого и старческого возраста распространены гериатрические синдромы. Наиболее частые проблемы связаны с ухудшением физического здоровья, активности, психологического состояния. В то же время в современной науке и практике наблюдается повышенное внимание к изучению влияния питания на течение заключительного периода жизни. Медицинское направление концепции «успешное старение» представлено теориями, затрагивающими такие вопросы, как пищевое поведение в позднем возрасте, влияние вредных привычек на продолжительность жизни, уровень физической активности, образ жизни пожилого человека. Правильное и качественное питание играет ключевую роль в нормальном функционировании организма. Физиологические, психологические, социально-экономические и медицинские факторы в пожилом и старческом возрасте снижают мотивацию к здоровому питанию, что может привести к развитию мальнутриции. Высокий уровень социально-экономического бремени при мальнутриции обусловлен снижением качества жизни, инвалидностью, частыми госпитализациями, высокими показателями краткосрочной и долгосрочной смертности.

Важно отметить, что концепция «успешное старение» – это комплексная модель, имеющая междисциплинарный характер, исследуемая одновременно

несколькими областями научного знания: медициной, психологией, философией, социологией и экономикой. Концепция «успешное старение» включает следующие составляющие: поддержание физического здоровья, максимальная сохранность функций умственной деятельности, вовлеченность в общественную жизнь, использование оптимальных стратегий пищевого поведения, стремление к развитию и обучению, желание и способность к творческой деятельности, эмоциональная удовлетворенность, позитивный настрой к жизни. Основная часть перечисленных компонентов подразумевает инициативность гериатрических пациентов, а также осознание ответственности за собственное здоровье и долголетие. В этом заключается важная особенность концепции «успешное старение».

Внедрение модели «Детерминанты мальнутриции у пожилых людей» в научные исследования и использование ее в клинической практике помогают лучше понимать этиологию мальнутриции. Проведение систематического скрининга на мальнутрицию позволяет своевременно выявлять гериатрических пациентов, находящихся в группе риска. Разработанные GLIM фенотипические и этиологи-

ческие критерии мальнутриции дают объективную информацию для достоверной оценки и раннего ее выявления. Несмотря на большие возможности используемых в настоящее время антропометрических, биохимических, воспалительных и функциональных маркеров недостаточности питания, все еще не существует идеального единого маркера в качестве инструмента для диагностики и мониторинга мальнутриции.

Мультидисциплинарный характер данной проблемы является важнейшим фактором, определяющим эффективность междисциплинарных подходов и взаимодействия специалистов различного профиля (терапевты, врачи общей практики, гериатры, диетологи, стоматологи, медицинские психологи, социальные работники, медицинские сестры). Внедрение пациентоориентированных технологий позволяет акцентировать внимание на индивидуальных особенностях пожилых людей, поведенческом аспекте, их самооценке, что позволяет систематизировать и координировать лечебные и реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточностью питания. ●

Литература

1. Grassi M., Petraccia L., Mennuni G., et al. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutr. Hosp.* 2011; 26 (4): 559–67.
2. World Population Ageing 2015; United Nation, New York.
3. World Population Prospects: The 2017 Revision. Key Findings and Advanced Tables, United Nation, New York, 2017.
4. Barak Y., Neehoff S., Glue P. Ageing badly: Indicators of old-age structure in Australia and New Zealand. *J. Prim. Health Care.* 2020; 12 (3): 272–276.
5. Rudnicka E., Napierała P., Podfigurna A., et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas.* 2020; 139: 6–11.
6. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights; Department of Economic and Social Affairs, Population Division: New York, NY, USA, 2019.
7. Kaur D., Rasane P., Singh J., et al. Nutritional interventions for elderly and considerations for the development of geriatric foods. *Curr. Aging Sci.* 2019; 12 (1): 15–27.
8. Norman K., Haß U., Pirlich M. Malnutrition in older adults – recent advances and remaining challenges. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2764.
9. Roberts S., Collins P., Rattray M. Identifying and managing malnutrition, frailty and sarcopenia in the community: a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13 (7): 2316.
10. Depp C.A., Jeste D.V. Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006; 14 (1): 6–20.
11. Bowling A. Aspirations for older age in the 21st century: what is successful aging. *Int. J. Aging Hum. Dev.* 2007; 64 (3): 263–297.
12. Geirsdottir O., Bell J. Interdisciplinary nutritional management and care for older adults an evidence-based practical guide for nurses. 2021. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-63892-4>.
13. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
14. Briscoe R. Malnutrition and dehydration amongst older people in leeds. A Health Needs Assessment. May, 2018. Adults and Health. <https://observatory.leeds.gov.uk/wp-content/uploads/2018/07/HNA-Malnutrition-and-Dehydration-in-Older-People.pdf>.
15. Stratton R.J., Hackston A., Longmore D., et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" (MUST) for adults. *Br. J. Nutr.* 2004; 92 (5): 799–808.
16. Burman M. Malnutrition and obesity among older adults, assessed by Mini Nutritional Assessment and the body mass index, respectively: prevalence and associations with mortality and urinary tract infection. Department of Community Medicine and Rehabilitation Umeå, 2021.

17. Volkert D., Kiesswetter E., Cederholm T., et al. Development of a model on determinants of malnutrition in aged persons: A MaNuEL Project. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2019; 5: 2333721419858438.
18. Navina Luitel Lama. Causes and prevention of malnutrition among elderly. LAB University of Applied Sciences Bachelor of Nursing, 2023. https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/804743/LuitelLama_Navina.pdf?sequence=2.
19. Dehlin O., Rundgren Å. *Geriatrisk. Third edn. Studentlitteratur, Lund., 2014. Swedish.*
20. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (1): 10–47.
21. Bates B., Cox L., Nicholson S., et al. On behalf of Public Health England and the Food Standards Agency. 2016. National Diet and Nutrition Survey: results from years 5 and 6 (combined) of the rolling programme (2012/2013 – 2013/2014). London: Public Health England. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/551352/NDNS_Y5_6_UK_Main_Text.pdf.
22. Chapman I.M. Weight loss in older persons. *Med. Clin. North. Am.* 2011; 95 (3): 579–593.
23. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31.
24. Donini L.M., Busetto L., Bauer J.M., et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin. Nutr.* 2020; 39 (8): 2368–2388.
25. Droyvold W.B., Nilsen T.I., Kruger O., et al. Change in height, weight and body mass index: Longitudinal data from the HUNT Study in Norway. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (6): 935–9.
26. Gavrilidou N.N., Pihlgård M., Elmståhl S. Anthropometric reference data for elderly Swedes and its disease-related pattern. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (9): 1066–1075.
27. Lampuré A., Schlich P., Deglaire A., et al. Sociodemographic, psychological, and lifestyle characteristics are associated with a liking for salty and sweet tastes in French adults. *J. Nutr.* 2015; 145 (3): 587–594.
28. Mangels A.R. CE: Malnutrition in Older Adults. *Am. J. Nurs.* 2018; 118 (3): 34–41.
29. Johnson S. The importance of nutrition and preventing malnutrition in older adults: a literature review and informational booklet. Honors Theses, University of Nebraska-Lincoln. 2021. <https://digitalcommons.unl.edu/honorstheses/294>.
30. De Sire A., Ferrillo M., Lippi L., et al. Sarcopenic dysphagia, malnutrition, and oral frailty in elderly: A comprehensive review. *Nutrients.* 2022; 14: 982.
31. Soysal P., Smith L., Dokuzlar O., Isik A.T. Relationship between nutritional status and insomnia severity in older adults. *J. Am. Med. Dir. Ass.* 2019; 20 (12): 1593–1598.
32. Kimura A., Sugimoto T., Kitamori K., et al. Malnutrition is associated with behavioral and psychiatric symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage alzheimer's disease. *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1951.
33. Cullen P., Abid F., Patel A. Eating disorders in dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1997; 12 (5): 559–62.
34. Todorovic V. Detecting and managing undernutrition of older people in the community. *Br. J. Comm. Nurs.* 2001; 6 (2): 54–60.
35. Arjuna T. APD. Identification and management of malnutrition in older adults. This thesis is submitted for the degree of Doctor of Philosophy. Discipline of Medicine. Faculty of Health and Medical Sciences. The University of Adelaide. November, 2017. <https://digital.library.adelaide.edu.au/server/api/core/bitstreams/0f312daf-cc56-4e46-a364-56d82ed9d702/content>.
36. Libérale L., Montecucco F., Tardif J.C., et al. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 2974–2982.
37. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2019; 56: 100980.
38. Onyango I.G., Jauregui G.V., Cárna M., et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicine.* 2021; 9 (5): 524.
39. Ostan R., Lanzarini C., Pini E., et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients.* 2015; 7 (4): 2589–2621.
40. Calder P.C., Bosco N., Bourdet-Sicard R., et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammaging) and the role of nutrition. *Ageing Res. Rev.* 2017; 40: 95–119.
41. Vesnaver E., Keller H.H., Sutherland O., et al. Alone at the table: food behavior and the loss of commensality in widowhood. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2016; 71 (6): 1059–1069.
42. Boer A.D., Horst G.J.T., Lorist M.M. Physiological and psychosocial age-related changes associated with reduced food intake in older persons. *Ageing Res. Rev.* 2013; 12 (1): 316–328.
43. Saeed F., Imran M., Tufail T., Imran A. Introductory Chapter: malnutrition. https://www.researchgate.net/publication/347172332_Introductory_Chapter_Malnutrition.
44. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C., et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58 (9): 1734–1748.
45. Murphy J., Mayor A., Forde E. Identifying and treating older patients with malnutrition in primary care the MUST screening tool. *Br. J. Gen. Pract.* 2018; 68 (672): 344–345.
46. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 251–259.
47. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.11.2021 № 1068н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов пожилого и старческого возраста (диагностика и лечение)» (Зарегистрирован 11.01.2022 № 66810).

48. Tomasiewicz A., Polanski J., Tanski W. Advancing the understanding of malnutrition in the elderly population: current insights and future directions. *Nutrients*. 2024; 16 (15): 2502.
49. Enkobahry A., Sime T., Kene K., et al. Blood biomarkers as potential malnutrition screening alternatives among adult patients with cancer on treatment in oncology unit of jimma tertiary hospital: a cross-sectional analysis. *BMC Nutr*. 2023; 9 (1): 38.
50. Zhao X., Meng L., Wang D., et al. Targeted metabolomic profiles of serum amino acids are independently correlated with malnutrition in older adults. *BMC Geriatr*. 2024; 24 (1): 341.
51. Cox N.J., Ibrahim K., Sayer A.A., Robinson S.M., Roberts H.C. Assessment and Treatment of the Anorexia of Aging: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019; 11 (1): 144.
52. Wysokinski A., Sobow T., Kloszewska I., Kostka T. Mechanisms of the anorexia of aging – a review. *Age (Dordr)*. 2015; 37 (4): 9821.
53. Conte M., Ostan R., Fabbri C., et al. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *J. Gerontol. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci*. 2018; 74 (5): 600–607.
54. Franz K., Ost M., Otten L., et al. Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition*. 2019; 63–64: 81–86.
55. Herpich C., Haß U., Kochlik B., et al. Postprandial dynamics and response of fibroblast growth factor 21 in older adults. *Clin. Nutr*. 2021; 40 (6): 3765–3771.
56. Oost L.J., Kustermann M., Armani A., et al. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10 (3): 630–642.
57. Sun H., Sherrier M., Li H. Skeletal muscle and bone–emerging targets of fibroblast growth factor-21. *Front. Physiol*. 2021; 12: 625287.
58. Tezze C., Romanello V., Desbats M.A., et al. Age-associated loss of OPA1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence. *Cell. Metab*. 2017; 25 (6): 1374–1389.e1376.
59. HSO Malnutrition Prevention, Detection and Treatment (Draft for Public Review). August 26, 2020. ICS CODE: 11.020.10. <https://www.research.net/r/STDHSO>.
60. Энтeральное питание в лечении хирургических и терапевтических больных: методические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения и социального развития РФ 8 декабря 2006 г. N 6530-ПХ).
61. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Издательство «Перо», 2021.

Medical and Social Problems of Malnutrition in Modern Geriatrics

K.A. Velikolug, PhD¹, A.O. Bueverov, PhD, Prof.²

¹ Medlayn-Service LLC, Moscow

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Contact person: Konstantin A. Velikolug, Vel_71@mail.ru

Aim. To consider modern trends in the study of malnutrition, to highlight the basic approaches to the diagnosis and treatment of the most important multidisciplinary problem.

Key points. Malnutrition, as well as global hunger, remain serious problems in the world. Thus, about 805 million people continue to suffer from chronic hunger, and more than 2 billion suffer from micronutrient deficiency. Initially, the term was used to describe malnutrition, but in modern studies, the concept of “malnutrition” has become a general definition of all types of malnutrition. The prevalence of malnutrition in developed countries reaches 5%. Among the elderly and patients with chronic diseases, the incidence of malnutrition increases by 2 times, among hospitalized patients and residents of nursing homes - more than 3 times. Malnutrition is a polyetiological pathological condition, the main causes of which are socio-economic and medical factors. The developed model “Determinants of Malnutrition in the Elderly” provides an opportunity to better understand the etiology of malnutrition, which can be used both in scientific research and in clinical practice. Assessment and early detection of malnutrition should be based on phenotypic and etiological criteria. Of undoubted interest in the diagnosis of malnutrition are such biochemical markers as tyrosine, tryptophan and phenylalanine. Care for the elderly should be individualized and comprehensive to ensure adequate nutrient intake, maintain or improve nutritional status and improve the clinical course and quality of life.

Conclusion. Scientific and practical studies confirm the multifactorial aspect of this problem. That is why the coordinated work of a multidisciplinary team of specialists (therapists, general practitioners, geriatricians, nutritionists, dentists, medical psychologists, social workers, nurses) allows for effective interaction in the processes of diagnosis and treatment of elderly and senile patients and to solve the problem of malnutrition, actively implementing patient-oriented technologies.

Keywords: malnutrition, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment, elderly and senile age

Ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с кишечными инфекциями

Т.Л. Александров, к.м.н., Б.А. Выкова, к.м.н.

Адрес для переписки: Тимофей Леонидович Александров, alexsandrov_tl@gnck.ru

Для цитирования: Александров Т.Л., Выкова Б.А. Ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с кишечными инфекциями. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 104–109.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-104-109

*Инфекционная патология играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). С одной стороны, инфекционный процесс может быть фактором, после которого ВЗК дебютирует, с другой – присоединение кишечной инфекции может значительно отягощать текущую атаку, способствуя развитию феномена стероидной резистентности и рефрактерности к специфической терапии. Целью представленного обзора является ознакомление практикующих врачей с основными инфекционными агентами, участвующими в патогенезе рецидива ВЗК. Всем пациентам с дебютом ВЗК, а также при его рецидиве показано лабораторное исследование на выявление основных кишечных патогенов, таких как *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., а также на наличие цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр. При выявлении инфекционного заболевания показано проведение этиотропной терапии, при этом отменять специфическую терапию по поводу основного заболевания, как правило, нет необходимости. На сегодняшний день остаются актуальными вопросы, касающиеся доз, длительности и путей введения этиотропных для кишечных инфекций препаратов пациентам с ВЗК, что обуславливает необходимость проведения сравнительных исследований, посвященных разным режимам лечения инфекций у этой категории больных.*

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ВЗК, кишечные инфекции, ОКИ, язвенный колит, ЯК, болезнь Крона, БК

Введение

Инфекционная патология играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), осложняя течение воспалительного процесса в кишке либо появляясь у пациента на фоне иммуносупрессивной терапии. В зависимости от взаимосвязи с ВЗК инфекционные заболевания можно условно классифицировать на следующие типы:

- 1) хронические инфекционные заболевания, которые необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента с ВЗК (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, туберкулез и т.д.);
- 2) инфекционные болезни, возникающие на фоне иммуносупрессивной терапии (герпесвирусные инфекции 1-го и 2-го типов, опоясывающий лишай, листериоз и т.д.);
- 3) инфекционные заболевания с необходимостью дифференциальной диагностики с ВЗК (абдоми-

нальная форма туберкулеза, иерсиниозы, амебиаз и т.д.);

- 4) инфекционные болезни, осложняющие течение ВЗК (цитомегаловирусная инфекция, кампилобактериоз, клостридиальный колит и т.д.).

Эта классификация по типам весьма условна, так как многие инфекционные болезни могут в зависимости от ситуации относиться к разным классификационным категориям. Например, при амебиазе требуется дифференциальная диагностика с ВЗК из-за схожести симптомов этих заболеваний; амебиаз может усугублять симптомы и осложнять течение ВЗК. Около 20% рецидивов ВЗК связаны не с потерей ответа на терапию, а с присоединением кишечной инфекции [1–3].

Цель исследования – ознакомление специалистов, причастных к оказанию помощи пациентам с ВЗК, с инфекционной патологией, усугубляющей течение

воспалительного процесса в кишке. К сожалению, в отечественной литературе крайне мало исследований, посвященных этой теме. Встречаются публикации только в отношении *Clostridioides difficile*-болезни [4, 5] и цитомегловирусной инфекции (ЦМВИ) [6, 7], в связи с чем практикующие врачи мало знакомы с инфекционной патологией, осложняющей течение ВЗК.

***C. difficile*-болезнь**

C. difficile-болезнь – заболевание, протекающее с симптомокомплексом энтероколита, вызываемое токсигенными штаммами *C. difficile*. Распространенность инфекции на сегодняшний день колеблется от 52,88 до 65,93 на 100 тысяч населения [8, 9]. В обычных условиях это заболевание относится к нозокомиальным, вызванным длительным пребыванием пациента в стационаре, предшествующей антибактериальной терапией, длительным приемом ингибиторов протонной помпы [10].

Наличие ВЗК также является фактором риска *C. difficile*-болезни. При этом традиционные факторы риска могут отсутствовать у пациентов. *C. difficile*-болезнь усугубляет течение основного воспалительного процесса при ВЗК. У таких пациентов заболевание может развиваться в более молодом возрасте, чаще у мужчин, и время пребывания в стационаре по поводу рецидива ВЗК увеличивается приблизительно в три раза по сравнению с пациентами без сопутствующей *C. difficile*-болезни [11]. Патогенетически развитие инфекционного процесса, вероятнее всего, связано с нарушением эпителиального барьера слизистой оболочки толстой кишки и нарушениями микрофлоры на фоне хронического воспалительного процесса у пациентов с ВЗК.

C. difficile-болезнь чаще ассоциирована с язвенным колитом (ЯК) или с болезнью Крона (БК) с преимущественным поражением толстой кишки, а также обуславливает около 10% резектуаритов у пациентов с ЯК после колэктомии [12].

Терапия ВЗК также влияет на риск возникновения *C. difficile*-болезни [13]. По данным метаанализа 22 клинических исследований, посвященных факторам риска *C. difficile*-болезни у пациентов с ВЗК, к факторам риска была отнесена генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) [14]. В исследовании, посвященном оценке распространенности *C. difficile*-болезни у пациентов, получающих ведолизумаб, в течение года инфекция развилась у 28 из 454 (6,2%) пациентов. Среди факторов риска авторы отмечают мужской пол и ЯК [15]. В исследовании Н. Martínez-Lozano и соавт. оценивали распространенность инфекции у 1041 пациента с ВЗК и у 825 пациентов с ревматоидным артритом (РА). Все пациенты находились на ГИБТ. У пациентов с ВЗК риск развития *C. difficile*-болезни был значительно выше, чем у пациентов с РА, получающих сопоставимую терапию (отношение рисков (ОР) 18,29; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 5,59–59,8): риск увеличивался у тех пациентов, ко-

торые в анамнезе получали более трех линий ГИБТ (ОР = 3,09; 95% ДИ 1,37–8,47) [16]. Для оценки влияния системных глюкокортикоидов (ГК) на возникновение и течение *C. difficile*-болезни Н. Bar-Yoseph и соавт. сравнили годовые показатели колэктомий и летальности у 113 пациентов с ВЗК, у 88 из которых была выявлена инфекция. При этом в каждой подгруппе половине пациентов ГК были назначены в срок до 48 часов, а другой половине позже. По основным исходам разницы авторы не получили [17]. В исследовании Н. W. Lim и соавт. оценивали исходы у 177 пациентов с ВЗК и *C. difficile*-болезнью, из которых 64 пациента получали ГК. В группе пациентов, получавших ГК, госпитализация была в среднем на 5,5 суток дольше, им в 5,5 раз чаще проводили колэктомию и у них в семь раз выше была потребность в интенсивной терапии [18]. Суммировав эти и другие данные, Н. X. Qi и соавт. в своем метаанализе пришли к выводам, что *C. difficile*-болезнь: 1) увеличивает длительность госпитализации и частоту летальных исходов у пациентов с ВЗК; 2) не увеличивает частоту госпитализаций, колэктомий, потребности в интенсивной терапии у пациентов с ВЗК [11]. Кроме того, следует отметить, что рецидив инфекции после успешного ее лечения у пациентов с ВЗК встречается значимо чаще, чем у пациентов без ВЗК [19–21].

Из вышесказанного следует, что диагностика и лечение *C. difficile*-болезни у пациентов с ВЗК чрезвычайно важны из-за неблагоприятного влияния на основное заболевание. Для диагностики традиционно используется исследование образцов кала пациентов. Применяются микробиологические, иммунологические и молекулярно-генетические методы диагностики [22]. По чувствительности и специфичности иммунологические и молекулярно-генетические методы определения патогена сопоставимы и превышают традиционный микробиологический способ [23, 24]. Таким образом, методы выявления токсигенных штаммов *C. difficile* не отличаются у пациентов с ВЗК и в общей популяции. С целью разработки быстрого скрининга *C. difficile*-инфекции у пациентов с клиническим рецидивом ВЗК оценивали и другие методы исследования. S. Xie и соавт. оценивали основные показатели ответа острой фазы, такие как уровень лейкоцитов, уровень С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) у 44 пациентов с ВЗК и *C. difficile*-болезнью, у 42 пациентов с ВЗК и другой кишечной инфекцией, а также у 49 пациентов с ВЗК без сопутствующего инфекционного процесса. Уровни лейкоцитов и СРБ у пациентов по группам не отличались. Выявлено значимое увеличение уровня ПКТ в основной группе в сравнении с обеими контрольными [25]. Похожие результаты в отношении ПКТ получены и М. Abdehagh и соавт. [26]. M. Desai и соавт. исследовали уровни глутамат-дегидрогеназы и лактоферрина кала у пациентов с ВЗК и пришли к выводу о высокой вероятности *C. difficile*-болезни при сочетанном повышении уровня этих веществ. Су-

существенным ограничением исследования является крайне маленькая выборка пациентов (17 пациентов в основной группе) [27].

Принципы лечения *C. difficile*-болезни у пациентов с ВЗК не отличаются от принципов лечения этого заболевания в общей популяции. Терапевтические схемы, включающие метронидазол и ванкомицин, обладают общепопуляционной эффективностью [28]. В метаанализе S. Porcari и соавт. эффективность фекальной трансплантации составила 92% в сравнении с 80% при использовании антибактериальной терапии ($p = 0,0015$) [29]. Вопрос о необходимости эскалации поддерживающей терапии ВЗК после перенесенной инфекции остается открытым: с одной стороны, серьезные нежелательные реакции после перенесенной *C. difficile*-болезни и усиления иммуносупрессии не встречаются чаще, чем у пациентов, которым не эскалировали базисную терапию [30], а с другой – если кишечная симптоматика обусловлена присоединением инфекции, а не обострением основного заболевания, есть ли в таком случае необходимость в усилении терапии?

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)

ЦМВИ – антропонозное вирусное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом (геном которого представлен дезоксирибонуклеиновой кислотой, ДНК) из семейства герпес-вирусов. В обычных обстоятельствах ЦМВИ встречается у людей с выраженными иммунодефицитными состояниями (первичные иммунодефициты, гемобластозы, ВИЧ-инфекция). Однако у пациентов с ВЗК на фоне хронического воспалительного процесса с привлечением большого количества моноцитов периферической крови в очаг инфекции может происходить активная репликация вируса в ткани воспаленной кишки. Эта репликация вызывает конкурирующий воспалительный процесс, связанный уже с инфекцией. Именно этот механизм обуславливает появление феномена стероидной резистентности (СР) у пациентов с ВЗК [31].

Распространенность сопутствующей ЦМВИ у пациентов с ВЗК составляет 40–45% среди тяжелых и среднетяжелых форм. Течение ЯК осложняется ЦМВ-колитом чаще, чем течение БК. При этом среди пациентов с БК инфекция чаще встречается при поражении толстой кишки [32–34].

ЦМВ чаще осложняет течение ВЗК у пациентов старшего возраста, находящихся или находившихся в недавнем прошлом на системной терапии глюкокортикоидами. В то же время терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α не увеличивает вероятность возникновения ЦМВИ [35–37].

Как правило, у пациентов с ВЗК при наличии ЦМВИ речь идет не о системной ЦМВ-болезни, как у иммунокомпromетированных пациентов, а о локальной репликации вируса в воспаленной ткани толстой или, реже, тонкой кишки. Поэтому тесты, направленные на выявление активной репликации вируса в моноцитах периферической крови,

у таких больных отрицательные. Для диагностики тканевой репликации ЦМВ исследуются биоптаты слизистой оболочки толстой кишки методом иммуногистохимии (ИГХ), который основан на выявлении в ткани антигенов, презентируемых ЦМВ-инфицированными клетками, или полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленной на выявление в клеточной взвеси ДНК ЦМВ [38, 39]. Количественная оценка вируса в ткани имеет, по-видимому, преимущество над качественной, поскольку уровень вирусной нагрузки коррелирует с тяжестью течения процесса [40].

Для лечения ЦМВИ у пациентов с ВЗК применяют противовирусные препараты группы аналогов нуклеозидов (ганцикловир, валганцикловир). Обычно достаточно двух-трехнедельного курса терапии для прекращения тканевой репликации вируса. С. R. Hsieh и соавт. оценивали исходы госпитализации 118 пациентов с тяжелым течением ВЗК и ЦМВИ, 42 из которых получали противовирусную терапию (ПВТ) в течение двух недель. Среди получавших ПВТ хирургическое лечение по поводу осложнений ВЗК потребовалось 29% пациентам в сравнении с 72% пациентов группы, не получавших ПВТ ($p = 0,007$) [41]. I. Ahmed и соавт. сравнивали исходы ПВТ у 35 пациентов с ВЗК и ЦМВИ, которые были рандомизированы в три группы в зависимости от вида терапии: ганцикловир в течение двух недель, валганцикловир в течение двух недель и ганцикловир в течение недели с последующей терапией валганцикловиром в течение недели. Разницы в исходах терапии не было, хотя стоит отметить существенное ограничение исследования из-за очень маленькой выборки [42]. Тем не менее других исследований, посвященных режимам ПВТ у пациентов с ВЗК, при подготовке данной публикации нами обнаружено не было.

Таким образом, ЦМВИ существенно утяжеляет течение ВЗК, способствует формированию рефрактерности к проводимой терапии и увеличивает хирургическую активность у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Из доступных в настоящее время диагностических тестов наиболее точными являются ИГХ или ПЦР в ткани биоптатов из слизистой оболочки воспаленной кишки. Специфическая ПВТ в течение двух-трех недель существенно снижает частоту колэктомий у пациентов с тяжелым ВЗК, осложненным ЦМВИ.

Мы считаем, что немаловажным вопросом является также дифференциальная диагностика ВЗК, осложненного ЦМВИ и первичного ЦМВ-энтероколита. Однако в связи со сложностями в разделении этих двух понятий и небольшим опытом ведения ЦМВ-колитов у иммунокомпетентных лиц этот вопрос в настоящее время остается неисследованным.

Эпштейна – Барр вирусная инфекция (ЭБВИ)

ЭБВИ представляет собой антропонозное вирусное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом из семейства герпес-вирусов. В отличие от ЦМВ,

основной мишенью которого являются моноциты, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) тропен к лимфоцитам и дифференцированным В-клеткам. Выявлено, что ВЭБ, кроме первичного инфицирования В-лимфоцитов, может первично инфицировать эпителиальные клетки толстой кишки. Под действием инфекционного агента стимулируется ERK1/2-киназный путь, что способствует активному синтезу клеткой интерлейкина 6 и тканевого фактора роста. ERK1/2 усиливает фосфорилирование киназы контрольной точки 1, помечая этот белок для литических систем клетки. Киназа контрольной точки 1 ответственна за остановку клеточного цикла на период репарации ДНК. В связи с блокировкой киназы контрольной точки 1 инфицирование ВЭБ способствует бесконтрольной пролиферации клеток [43]. Воспалительный процесс, поддерживаемый ВЭБ, широко распространен среди пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. У пациентов с ВЗК также обнаруживают репликацию вируса в слизистой оболочке толстой кишки, однако порядок вирусной нагрузки существенно отличается. Как показали W. Xu и соавт., у пациентов с ВЗК медиана вирусной нагрузки в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки составила $3,2 \times 10^3$ коп/мл в сравнении с $1,42 \times 10^6$ коп/мл у пациентов с иммунодефицитными состояниями [44].

Ряд исследователей указывают на роль активной ЭБВИ в ткани кишки в развитии феномена вторичной гормональной резистентности у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми ВЗК [45, 46]. Диагностика активной ЭБВИ проводится также, как и ЦМВИ, путем ПЦР- или ИГХ-исследования биоптата воспаленной слизистой оболочки [47]. Специфическое лечение ЭБВИ у пациентов с ВЗК на сегодняшний день не разработано.

Острые кишечные инфекции (ОКИ)

К группе ОКИ традиционно относятся инфекционные заболевания, вызванные патогенными энтеробактериями, такими как сальмонеллы, не входящие в тифо-паратифозную группу, шигеллы, иерсинии (кроме *Yersinia pestis*), кампилобактеры и патогенные кишечные палочки. В контексте ведения пациентов с ВЗК эти заболевания представ-

ляют интерес сразу с трех позиций. Во-первых, ряд больших исследований, проведенных на базах данных министерств здравоохранения некоторых стран, показал, что у лиц, перенесших острую кишечную инфекцию в 2,5–3 раза выше заболеваемость ВЗК, чем у лиц, которые этой инфекцией не болели [2, 48, 50]. Во-вторых, встает вопрос о дифференциальной диагностике между ВЗК и ОКИ. Стоит отметить, что хронизировавшиеся формы ОКИ по клинической картине, а часто и по данным инструментальных методов исследования, неотличимы друг от друга [49].

Еще одним аспектом является утяжеление течения ВЗК присоединившейся кишечной инфекцией. По данным M. Mylonaki и соавт., наложение ОКИ на естественное течение ВЗК является причиной 10,2% рецидивов [50]. Наличие некоторых возбудителей кишечных инфекций в четыре раза увеличивает риски неблагоприятных исходов у пациентов с клинически активным ЯК [51].

Таким образом, выявление возбудителей ОКИ крайне важно у пациентов с клинически активным ВЗК.

Заключение

Инфекционные заболевания играют крайне важную роль в ведении пациентов с ВЗК, утяжеляя его течение, способствуя появлению феноменов стероидной резистентности и зависимости, множественной неэффективности генно-инженерной терапии. В связи с этим всем пациентам с дебютом ВЗК, а также при его рецидиве показано лабораторное исследование на основные кишечные патогены, такие как *C. difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., а также ЦМВ и ВЭБ. При выявлении инфекционного заболевания показано проведение этиотропной терапии, при этом отменять специфическую терапию по поводу основного заболевания, как правило, нет необходимости.

На сегодняшний день продолжают оставаться актуальными вопросы, касающиеся доз, длительности и путей введения этиотропных для кишечных инфекций препаратов пациентам с ВЗК, что обуславливает необходимость проведения сравнительных исследований, посвященных разным режимам лечения инфекций у этой категории пациентов. ●

Литература

1. Axelrad J.E., Joelson A., Nobel Y.R., et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: the utility of stool microbial PCR testing. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23 (6): 1034–1039.
2. Gradel K.O., Nielsen H.L., Schønheyder H.C., et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2009; 137 (2): 495–501.
3. Axelrad J.E., Joelson A., Green P.H.R., et al. Enteric infections are common in patients with flares of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113 (10): 1530–1539.
4. Пургина Д.С., Лялина Л.В., Рассохин В.В. Клиническая и эпидемиологическая оценка инфекции *C. difficile* у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. *Медицинский альманах.* 2023; 2 (75): 30–38.
5. Князев О.В., Каграманова А.В., Чернова М.Е. и др. *Clostridium difficile* при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (11): 32–36.
6. Александров Т.Л., Нанаева Б.А., Баранова Т.А. и др. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение язвенного колита средней и тяжелой степени. *Колопроктология.* 2021; 3(77): 28–34.

7. Егизгельдинова Ж.Е., Ивачева С.Я., Кадырова А.Ж. и др. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Тенденции развития науки и образования. 2023; 98 (8): 51–57.
8. Fu Y., Luo Y., Grinspan A.M. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. Therap. Adv. Gastroenterol. 2021; 14: 17562848211016248.
9. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. Atlanta, GA: CDC, 2020. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hai/eip/Annual-CDI-Report-2020.html.
10. Czepiel J., Drozd M., Pituch H., et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019; 38 (7): 1211–1221.
11. Qi H.X., Wang Q., Zhou G.Q. Association of *Clostridium difficile* infection with clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. World J. Gastrointest. Surg. 2025; 17 (4): 100555.
12. Li Y., Qian J., Queener E., Shen B. Risk factors and outcome of PCR-detected *Clostridium difficile* infection in ileal pouch patients. Inflamm. Bowel. Dis. 2013; 19 (2): 397–403.
13. Singh H., Nugent Z., Yu B., et al. Higher incidence of *Clostridium difficile* infection among individuals with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017; 153 (2): 430–438.e2.
14. Balram B., Battat R., Al-Khoury A., et al. Risk factors associated with *clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J. Crohns Colitis. 2019; 13 (1): 27–38.
15. Li Q., Song X., Su P., et al. Risk factors and clinical characteristics of *Clostridium difficile* colonization and infection in patients with inflammatory bowel disease exposed to Vedolizumab: a multicenter retrospective study. Therap. Adv. Gastroenterol. 2025; 18: 17562848251321707.
16. Martínez-Lozano H., Saralegui-Gonzalez P., Reigadas E., et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection among patients diagnosed with inflammatory intestinal and rheumatological diseases in the biologic era. BMC Gastroenterol. 2025; 25 (1): 70.
17. Bar-Yoseph H., Daoud H., Ben Hur D., et al. Does early corticosteroid therapy affect prognosis in IBD patients hospitalized with *Clostridioides difficile* infection? Int. J. Colorectal. Dis. 2020; 35 (3): 513–519.
18. Lim H.W., Schuster I.P., Rajapakse R., et al. The impact of corticosteroid use on inpatients with inflammatory bowel disease and positive polymerase chain reaction for *Clostridium difficile*. Intest. Res. 2019; 17 (2): 244–252.
19. Kelsen J.R., Kim J., Latta D., et al. Recurrence rate of *clostridium difficile* infection in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 2011; 17 (1): 50–55.
20. Wultańska D., Banaszkiewicz A., Radzikowski A., et al. *Clostridium difficile* infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010; 29 (10): 1265–1270.
21. Razik R., Rumman A., Bahreini Z., et al. Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM Study. Am. J. Gastroenterol. 2016; 111 (8): 1141–1116.
22. Khurana S., Kahl A., Yu K., DuPont A.W. Recent advances in the treatment of *Clostridioides difficile* infection: the ever-changing guidelines. Fac. Rev. 2020; 9: 13.
23. Wang Y., Atreja A., Wu X., et al. Similar outcomes of IBD inpatients with *Clostridium difficile* infection detected by ELISA or PCR assay. Dig. Dis. Sci. 2013; 58 (8): 2308–2313.
24. Lamoué-Smith E.S., Weber S., Rossi R.F., et al. Polymerase chain reaction test for *Clostridium difficile* toxin B gene reveals similar prevalence rates in children with and without inflammatory bowel disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (3): 293–297.
25. Xie S., Chen P., Wang D., et al. Application of procalcitonin for the rapid diagnosis of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. Diagnostics (Basel). 2022; 12 (12): 3108.
26. Abdehagh M., Azimirad M., Hourri H., et al. Serum procalcitonin levels associate with *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. BMC Infect. Dis. 2021; 21 (1): 1103.
27. Desai M., Knight K., Gray J.M., et al. Low glutamate dehydrogenase levels are associated with colonization in *Clostridium difficile* PCR-only positive patients with inflammatory bowel disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 32 (9): 1099–1105.
28. Mezzoff E., Mann E.A., Hart K.W., et al. *Clostridium difficile* infection and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease population. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52 (4): 437–441.
29. Porcari S., Baunwall S.M.D., Occhionero A.S., et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J. Autoimmun. 2023; 141: 103036.
30. Lukin D.J., Lawlor G., Hudesman D.P., et al. Escalation of Immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease is not associated with adverse outcomes after infection with *Clostridium difficile*. Inflamm. Bowel Dis. 2019; 25 (4): 775–781.
31. Liu C.C., Ji S., Ding Y., et al. Cytomegalovirus infection and steroid-refractory inflammatory bowel disease: possible relationship from an updated meta-analysis. Ir. J. Med. Sci. 2018; 187 (4): 935–942.
32. Kambham N., Vij R., Cartwright C.A., Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28 (3): 365–373.
33. Thörn M., Rorsman F., Rönnblom A., et al. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study. Scand. J. Gastroenterol. 2016; 51 (9): 1075–1080.

34. Kim Y.S., Kim Y.H., Kim J.S., et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (1): 51–56.
35. Melotti L., Rinaldi M., Salice M., et al. Is CMV DNAemia an early marker of CMV colitis in patients with active ulcerative colitis? *Microbiol. Spectr.* 2024; 12 (11): e0115924.
36. Van der Sloot K.W.J., Voskuil M.D., Visschedijk M.C., et al. Latent cytomegalovirus infection does not influence long-term disease outcomes in inflammatory bowel disease, but is associated with later onset of disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55 (8): 891–896.
37. Campos S.T., Portela F.A., Tomé L. Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNFα. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2017; 32 (5): 645–650.
38. Nguyen P., Shrestha A., Sane N., et al. Colonic cytomegalovirus DNA detection by polymerase chain reaction does not influence outcomes in inflammatory bowel disease and immunosuppressed cohorts. *Intern. Med. J.* 2024; 54 (2): 283–289.
39. Paul M., Gupta E., Jain P., et al. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *J. Lab. Physicians.* 2018; 10 (1): 38–43.
40. Wang G., Zhao J., Jiang J., et al. The positive immunohistochemical staining of cytomegalovirus in colon biopsy samples suggests that the viral DNA load in qPCR is high. *Int. J. Surg. Pathol.* 2025; 33 (8): 1752–1758.
41. Hsieh C.R., Wu R.C., Kuo C.J., et al. Adequate antiviral treatment lowers overall complications of cytomegalovirus colitis among inpatients with inflammatory bowel diseases. *BMC Infect. Dis.* 2024; 24 (1): 443.
42. Ahmed I., Kassem W., Salam Y., et al. Outcome of cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel disease with different regimes of ganciclovir. *Middle East J. Dig. Dis.* 2018; 10 (4): 220–229.
43. Santarelli R., Evangelista L., Pompili C., et al. EBV infection of primary colonic epithelial cells causes inflammation, DDR and autophagy dysregulation, effects that may predispose to IBD and carcinogenesis. *Virus Res.* 202; 338: 199236.
44. Xu W., Jiang X., Chen J., et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection involving gastrointestinal tract mimicking inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20 (1): 257.
45. Wang W., Chen X., Pan J., et al. Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus infection in intestinal mucosa of chinese patients with inflammatory bowel disease. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 915453.
46. Li X., Chen N., You P., et al. The status of epstein-barr virus infection in intestinal mucosa of chinese patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2019; 99 (2): 126–132.
47. Nissen L.H., Nagtegaal I.D., de Jong D.J., et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J. Crohns Colitis.* 2015; 9 (5): 398–403.
48. García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130 (6): 1588–1594.
49. Tedesco F.J., Hardin R.D., Harper R.N., Edwards B.H. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc.* 1983; 29 (3): 195–197.
50. Mylonaki M., Langmead L., Pantes A., et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16 (8): 775–778.
51. Dimopoulos-Verma A., Hong S., Axelrad J.E. Enteric infection at flare of inflammatory bowel disease impacts outcomes at 2 years. *Inflamm. Bowel Dis.* 2024; 30 (10): 1759–1766.

Association of Inflammatory Bowel Diseases with Intestinal Infections

T.L. Alexandrov, PhD, B.A. Vykova, PhD

Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow

Contact person: Timofey L. Alexandrov, alexsandrov_tl@gnck.ru

*Infectious pathology plays an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD). The infectious process may trigger the onset of IBD or aggravate an existing attack, leading to steroid resistance and difficulty in treating the disease. This review aims to familiarize healthcare professionals with the main infectious agents that contribute to IBD recurrence. All patients with IBD, both at onset and during recurrence, undergo laboratory testing to detect major intestinal pathogens, such as *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, as well as cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. When an infectious disease is diagnosed, etiotropic therapy may be indicated, although it is usually not necessary to discontinue specific treatment for the underlying condition. To date, there are still some unresolved issues regarding the dosages, durations, and routes of administration of etiotropic drugs for intestinal infections in patients with inflammatory bowel disease (IBD), which necessitates further research into different treatment regimens for this category of patients with infections.*

Keywords: inflammatory bowel diseases, IBD, intestinal infections, AKI, ulcerative colitis, UC, Crohn's disease, CD

Контроль барьерной функции кишечника после резекции – новая опция для оптимизации патогенетической терапии

Т.Н. Кузьмина, д.м.н., О.В. Ахмадуллина, к.м.н.,
Н.И. Белостоцкий, д.м.н., Е.А. Сабельникова, д.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Кузьмина, Kuzminatn1@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Кузьмина Т.Н., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., Сабельникова Е.А. Контроль барьерной функции кишечника после резекции – новая опция для оптимизации патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 110–114.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-110-114

В обзоре рассмотрены маркеры барьерной функции кишечника в качестве фактора патологических изменений кишечного пищеварения и всасывания, в том числе у пациентов с синдромом резецированного кишечника. Обсуждаются влияние нарушений барьерной функции на течение синдрома резецированного кишечника, новые опции при проведении патогенетической терапии.

Ключевые слова: резекция тонкой кишки, барьерная функция кишечника, зонулин, синдром резецированного кишечника, синдром короткого кишечника

В связи с повышением качества медицинского лечения, улучшением диагностики заболеваний органов пищеварения и большей эффективностью хирургического лечения заболеваний кишечника увеличивается число больных, перенесших оперативные вмешательства на органах пищеварения. Термин «синдром резецированного кишечника» в настоящее время объединяет состояния после перенесенных резекций тонкой и толстой кишки, проведенных по поводу онкологических и воспалительных заболеваний кишечника, травматических повреждений, острых нарушений мезентериального кровоснабжения, спаечной болезни органов брюшной полости, кишечной непроходимости различного генеза и др. [1, 2].

После резекции тонкой кишки оставшаяся ее часть компенсирует снижение функции кишечника путем адаптации. Кишечная адаптация является ответом на резекцию тонкой кишки и включает митогенные сигналы и компенсаторные процессы, которые проявляются такими морфологическими изменениями, как увеличение длины ворсин слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) и увеличение глубины крипт, что повышает возможности процессов расщепления и всасывания на поверхности кишечника [3, 4].

Обследование пациентов после резекции тонкой кишки выявляет повышение функций мембранного пищеварения в оставшейся части кишки, что может проявляться не только гистологическими изменениями, но и повышением активности мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки, продемонстрированным на экспериментальных моделях [5]. Помимо функций расщепления и всасывания питательных веществ, воды и электролитов, кишечный эпителий осуществляет барьерную функцию, которая обеспечивает контролируемый перенос антигена из просвета кишечника в подслизистый слой слизистой оболочки. Этот процесс невозможен без баланса между толерантностью и иммунным ответом, вызывающим воспаление.

Одним из факторов декомпенсации является изменение кишечной проницаемости, проявляющееся нарушением межклеточных соединений, в том числе белков кишечной проницаемости. Концепция «дырявого кишечника», также известная как повышенная проницаемость кишечника, описана и в настоящее время исследуется из-за предполагаемых связей с различными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [6, 7], сахарный диабет первого типа (СД 1-го типа), бронхиальная

астма, расстройства аутистического спектра [8, 9]. Принцип, лежащий в основе данной теории, заключается в том, что эндогенные (например, психологический стресс, воспаление кишечника) и экзогенные факторы (например, диета, употребление алкоголя) могут изменять проницаемость кишечника, позволяя проникать пищевым антигенам, бактериям и бактериальным компонентам в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, а затем в системное кровообращение, и провоцировать системное воспаление.

Хронические заболевания кишечника, включая язвенный колит, болезнь Крона, целиакию, синдром раздраженного кишечника [10], в доклиническом периоде сопровождаются изменением барьерной функции и при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды приводят к развитию заболевания. Нарушение барьерной функции после резекции тонкой кишки будет усугублять имеющиеся нарушения всасывания и препятствовать развитию морфофункциональной адаптации кишечника.

Слизистая оболочка кишечника обеспечивает перекрестную связь между эпителиальными клетками и внутренней иммунной системой, поддерживает баланс между поглощением питательных веществ и ионов, выделением жидкостей и одновременно защитой от микроорганизмов, токсинов и пищевых внутрипросветных антигенов. Плотные соединения представляют собой наиболее апикальный соединительный комплекс между соседними эпителиальными и эндотелиальными клетками, впервые описанный в 1963 г. Фаркуаром и Паладином и состоящий из трансмембранных белков, включающих окклюдин [11], клаудины [12], молекулы адгезии [13], трицеллюлины [14] и ангулины [15]. Эти трансмембранные белки взаимодействуют между собой (гомофильные и гетерофильные взаимодействия) и с внутриклеточными каркасными белками, включая окклюдины зонулы, которые прикреплены к актиновому цитоскелету. Взаимодействие окклюдина, клаудина, молекул адгезии и трицеллюлинов между клетками и с окклюдинами зонулы поддерживает целостность плотного соединения и контролирует прохождение молекул через парацеллюлярное пространство. Регулирование плотных соединений имеет важное значение для поддержания барьерного гомеостаза как между отдельными органами, так и между организмом и внешней средой. Большая часть исследований регуляции межклеточных плотных соединений сосредоточена на опосредованной цитокинами дисфункции в контексте хронического воспаления, особенно тех, которые поражают слизистую оболочку кишечника.

В зависимости от размера, гидрофобности и других физико-химических свойств активных соединений существует несколько путей их проникновения из просвета кишечника через эпителий слизистой оболочки:

1) трансклеточный – транспорт небольших гидрофильных и липофильных соединений;

2) парацеллюлярный – транспорт воды, ионов и более крупных гидрофильных соединений;

3) трансэпителиальный активный транспорт – транспорт питательных веществ – сахаров, аминокислот и витаминов, для осуществления которого требуются специфические переносчики и энергия;

4) эндоцитоз и базолатеральный экзоцитоз – транспорт через везикулы более крупных пептидов и белков, бактериальных компонентов или даже целых бактерий. При этом в большинстве исследований *in vivo*, в которых оценивали проницаемость кишечника человека (пероральное введение сахаров или других зондов, позже обнаруженных в крови или моче), основное внимание обращено на парацеллюлярный путь и оценку функции межэпителиальных контактов.

Основные функции плотных соединений: а) ограничение процессов парацеллюлярной диффузии для предотвращения протекания тканевой жидкости через эпителий; б) избирательное разрешение парацеллюлярного транспорта определенных видов ионов, действующих как ионный канал; в) поддержание клеточной полярности с целью блокировки свободной диффузии белков и липидов между апикальным и базолатеральным доменами плазматической мембраны. Кроме того, плотные соединения играют решающую роль в других соответствующих физиологических процессах, таких как поглощение и секреция воды и поглощение ионов кальция.

Для детальной оценки барьерной функции кишечника необходимо определение лабораторных биомаркеров крови или мочи.

Открытый более 20 лет назад зонулин является первым изученным человеческим белком, регулирующим активность межэпителиальных соединений СОТК [16]. Зонулин – это белок, участвующий в функциональной регуляции как эпителиальных, так и эндотелиальных барьерных функций, его роль в развитии различных заболеваний остается объектом активных исследований. Зонулин стимулирует рецептор эпидермального фактора роста через активируемый протеазой рецептор, что приводит к фосфорилированию белков плотных эпителиальных соединений и ослабляет повышенную проницаемость кишечника, вследствие чего в настоящее время зонулин считается одним из биомаркеров кишечной проницаемости.

Начиная с 2000 г., когда лаборатория Фазано обнаружила зонулин как аналог прокариотического токсина *zonula-occludens* у приматов [17], а позже идентифицированного как прегаптоглобин 2 [18], данный белок активно изучается. Исследования показали, что зонулин обратимо открывает плотные соединения в зависимости от активируемого протеазой рецептора 2 и рецептора эпидермального фактора роста, что приводит к смешению зонулина 1 из плотного соединения [19]. Обследование пациентов с различными заболеваниями выявило повышение концентрации зонулина при многих состояниях, включая целиакию, СД 1-го типа, вос-

палительные заболевания кишечника, ожирение, шизофрению и т.д. [16, 20].

Кроме этого, обнаружено, что зонулин влияет на взаимодействие между бактериями и организмом-хозяином. Повышенная секреция этого белка обнаружена после воздействия как патогенных, так и непатогенных штаммов бактерий [21]. Активация зонулинового пути может быть защитным механизмом, который предотвращает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке тонкой кишки и их колонизацию.

Таким образом, изменение проницаемости СОТК с помощью активации зонулинового пути может быть дополнением к неспецифической реакции организма для поддержания гомеостаза кишечника, при этом существование дополнительных факторов способно развить заболевание.

Повышение проницаемости кишечника выявлено при аутоиммунных заболеваниях: целиакии [22], СД 1-го типа [21], красной волчанке [23] и анкилозирующем спондилоартрите [24], что указывает на важность парацеллюлярного пути в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Зонулин активно вырабатывается во время острой фазы отдельных хронических воспалительных заболеваний, и его блокирование предотвращает возникновение аутоиммунного ответа, что подтверждает его участие в патологическом механизме этих состояний [27]. Регулирование зонулинового пути патогеноза представляет собой возможность терапевтического воздействия с целью лечения нарушений барьерной функции тонкой кишки. Нарушение барьерной функции приводит к проникновению через межклеточные соединения пищевых и микробных антигенов и коррелирует с усилением секреции зонулина, единственного известного физиологического модулятора межклеточных плотных соединений [17].

В настоящее время определение зонулина в кале используется в качестве основного маркера проницаемости кишечника, связанного с развитием ряда хронических воспалительных заболеваний. Нормальные физиологические условия обеспечивают большинство (около 90%) антигенов, проходящих через кишечный эпителий, трансклеточный путь, приводящий к лизосомальной деградации антигенов в небольшие неиммунотенные пептиды. Оставшиеся 10% белков проникают через эпителий по парацеллюлярному пути в виде полностью интактных или частично расщепленных белков в качестве жестко регулируемого транспорта антигена через модуляцию плотных соединений кишечника, что приводит к антигенной толерантности.

В то время как специфическая патофизиологическая роль зонулина при многих заболеваниях плохо изучена, в качестве важного шага для инициирования воспалительного процесса рассматривается потеря барьерной функции кишечника из-за выработки зонулина. Патогенез болезни Крона и целиакии включает дисфункцию кишечного барьера при триггерном влиянии глиаина на высвобождение зонулина. Другие хронические заболевания кишечника, сопро-

вождающиеся повышенным высвобождением зонулина, вероятно, в качестве пускового механизма имеют нарушение качественного и количественного состава микробиома желудочно-кишечного тракта. Изменения в экспрессии и локализации белка плотных соединений зонулина были описаны в нескольких исследованиях при использовании экспериментальной модели некротического энтероколита у крыс [26–28]. Кишечные патогены, включая комменсальную кишечную палочку, лабораторную кишечную палочку, вирулентную кишечную палочку, *Escherichia coli* и *Salmonella typhi*, способны вызвать высвобождение зонулина из кишечника при нанесении на апикальную поверхность энтероцитов с последующим повышением проницаемости и отделением зонулина 1 от комплекса плотных соединений [22]. Сходным эффектом обладает глиадин [29, 30].

Нарушение микробиома также может вызвать высвобождение зонулина и провоспалительных цитокинов, приводить к прохождению элементов внутриполостного содержимого через эпителиальный барьер. К.М. Lammers и соавт. описали, что специфические непереариваемые глиадиновые пептиды способны связывать рецептор CXCR3 на апикальной поверхности энтероцитов с последующим MyD88-зависимым высвобождением зонулина [31].

Патофизиологические нарушения при синдроме резецированного кишечника многофакторны и включают как нарушение функций кишечника – моторной, секреторной, всасывательной, так и развивающийся вследствие этого синдром избыточного бактериального роста [32].

Неадекватная выработка повышенного количества зонулина вызывает функциональную потерю барьерной функции с последующей неконтролируемой транспортировкой антигена, вызывающей врожденный иммунный ответ со стороны подслизистого иммунного компартмента. Если этот процесс продолжается, устанавливается адаптивный иммунный ответ, активирующий выработку провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ и фактор некроза опухоли α , которые вызывают дальнейшее открытие парацеллюлярного пути для прохождения антигенов, создавая порочный круг. В конечном итоге эти процессы приводят к нарушению толерантности с последующим возникновением хронических воспалительных заболеваний, на природу которого влияет специфический генетический фон хозяина, диктующий, на какой орган или ткань будет нацелен воспалительный процесс. Измененная кишечная парацеллюлярная проницаемость может приводить к метаболическим нарушениям [33]. Ингибиторы зонулина могут снижать парацеллюлярную проницаемость и использоваться в качестве лекарств в будущем. Исследования с использованием ларазотида ацетата (пептид, структура которого сходна с белком, секретлируемым *Vibrio cholerae*), антагониста зонулина, на животных моделях и в клинических испытаниях подтвердили возможность его терапевтического применения

не только при целиакии, но и при других заболеваниях, где признана патогенная роль зонулина.

Возможность адаптации кишечника и восстановления утраченной функции при синдроме резецированного кишечника зависит от многих факторов, таких как протяженность оставшейся тонкой кишки, наличие толстой кишки и баугиниевой заслонки, имеющийся воспалительный процесс при болезни Крона. Комплекс различных факторов обуславливает тяжесть течения синдрома резецированной кишки и способность к развитию адаптивных изменений, что в совокупности определяет потребность в симптоматической терапии и заместительной терапии нутриентами.

Комплексное обследование пациентов с синдромом резецированного кишечника с определением функций кишечника, в том числе параметров мембранного пищеварения, а также оценка барьерной функции помогут выявить имеющиеся нарушения и своевременно провести их коррекцию. Определение частоты подобных нарушений скорректирует алгоритм необходимых обследований пациентов после резекции кишечника и акцентирует внимание на предупреждении выявленных нарушений.

Для определения функционального состояния слизистой оболочки тонкой кишки у больных синдромом резецированного кишечника требуется мониторинг состояния с помощью определения маркеров изменения барьерной функции, в том числе уровня альфа-1-антитрипсина в кале и сыворотке крови, уровня I-FABP (белок, связывающий жирные кислоты) крови, уровня цитруллина крови как степени.

В последние годы появляются сведения об уровне цитруллина как маркера массы энтероцитов. Опубликовано исследование P. Crenn и соавт., по данным которого у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки выявлено снижение концентрации цитруллина [34]. Кроме того, результаты исследования P. Crenn и соавт. подтверждают, что цитруллин является маркером массы энтероцитов у больных с атрофией ворсинок без резекций кишечника [35].

Таким образом, барьерная функция кишечника является одной из наиболее важных в патофизиологии кишечного пищеварения и всасывания, однако ее оценка обычно ограничивается исследованием парацеллюлярной проницаемости. Повышение проницаемости кишечника возможно при заболеваниях с различной этиологией, в том числе и при синдроме резецированного кишечника. Согласно данным последних исследований, снижение барьерной функции кишечника неразрывно связано с уровнем зонулина, повышение которого может являться важным показателем инициирования воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Имеется и ряд других маркеров, использование которых для диагностики нарушений кишечной проницаемости изучено недостаточно.

В то же время нами не обнаружено опубликованных работ по изучению влияния нарушений барьерной функции на течение синдрома резецированного кишечника, поэтому для более полного понимания роли проницаемости в патогенезе, развитии и прогрессировании синдрома резецированного кишечника необходимо дальнейшее исследование данной проблемы. ●

Литература

1. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника – термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности. Доктор.Ру. 2020; 19 (7): 59–67.
2. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 36–43.
3. Tappenden K.A. Intestinal adaptation following resection. J. Parenter. Enteral. Nutr. 2014; 38 (1): 23S–31S.
4. Porus R.L. Epithelial hyperplasia following massive small bowel resection in man. Gastroenterology. 1965; 48: 753–757.
5. Бауло Е.В. Диета FODMAP и цитопротектор ребамипид повышают активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2024; 96 (2): 117–121.
6. Nouri M., Bredberg A., Weström B., et al. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. PLoS One. 2014; 9 (9): e106335.
7. Ciccio F., Guggino G., Rizzo A., et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (6): 1123–1132.
8. Özyurt G., Öztürk Y., Appak Y.Ç., et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. Compr. Psychiatry. 2018; 87: 138–142.
9. Esnafoglu E., Cırrık S., Ayyıldız S.N., et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. J. Pediatr. 2017; 188: 240–244.
10. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. Front. Nutr. 2021; 8: 717925.
11. Furuse M., Hirase T., Itoh M., et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. J. Cell. Biol. 1993; 123: 1777–1788.
12. Furuse M., Fujita K., Hiiragi T., et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occluding. J. Cell. Biol. 1998; 141: 1539–1550.
13. Martin-Padura I., Lostaglio S., Schneemann M., et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. J. Cell. Biol. 1998; 142: 117–127.

14. Ikenouchi J., Furuse M., Furuse K., et al. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J. Cell. Biol.* 2005; 171: 939–945.
15. Higashi T., Tokuda S., Kitajiri S., et al. Analysis of the ‘angulin’ proteins LSR, ILDR1 and ILDR2 – tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *J. Cell. Sci.* 2013; 126: 966–977.
16. Fasano A., Not T., Wang W., et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000; 355 (9214): 1518–1519.
17. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016; 4 (4): e1251384.
18. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S., et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (39): 16799–16804.
19. Rittirsch D., Flierl M.A., Nadeau B.A., et al. Zonulin as prehaptoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304 (12): L863–72.
20. Sapone A., de Magistris L., Pietzak M., et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1443–1449.
21. El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P., et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1607–1615.
22. Drago S., El Asmar R., Di Pierro M., et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 41: 408–419.
23. Pavón E.J., Muñoz P., Lario A., et al. Proteomic analysis of plasma from patients with systemic lupus erythematosus: Increased presence of haptoglobin $\alpha 2$ polypeptide chains over the $\alpha 1$ isoforms. *Proteomics.* 2006; 6: S282–S292.
24. Liu J., Zhu P., Peng J., et al. Identification of disease-associated proteins by proteomic approach in ankylosing spondylitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 357: 531–536.
25. Slifer Z.M., Krishnan B.R., Madan J., Blikslager A.T. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021; 320 (6): G983–G989.
26. Bergmann K.R., Liu S.X., Tian R., et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am. J. Pathol.* 2013; 182: 1595–606.
27. Hogberg N., Stenback A., Carlsson P.O., et al. Genes regulating tight junctions and cell adhesion are altered in early experimental necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48: 2308–2312.
28. Rentea R.M., Liedel J.L., Welak S.R., et al. Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 1135–1142.
29. Clemente M.G., De Virgiliis S., Kang J.S., et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut.* 2003; 52: 218–223.
30. Thomas K.E., Sapone A., Fasano A., Vogel S.N. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J. Immunol.* 2006; 176: 2512–2521.
31. Lammers K.M., Lu R., Brownley J., et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008; 135 (1): 194–204.e3.
32. Луфт В.М., Демко А.Е., Лейдерман И.Н. и др. Синдром короткой кишки у взрослых: диагностика и лечение: учебно-методическое пособие. СПб: Art-Xpress, 2023.
33. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weight-loss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20 (1): 108.
34. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1496–1505.
35. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., et al. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1210–1219.

Control of Intestinal Barrier Function after Resection is a New Option in Pathogenetic Therapy

T.N. Kuzmina, PhD, O.V. Akhmadullina, PhD., N.I. Belostotsky, PhD, E.A. Sabelnikova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Tatyana N. Kuzmina, Kuzminatn1@zdrav.mos.ru

The review discusses markers of intestinal barrier function as a factor in pathological changes in intestinal digestion and absorption, including in patients with small bowel resection syndrome. The review discusses the impact of impaired barrier function on the course of small bowel resection syndrome and new options for pathogenetic therapy.

Keywords: small intestine resection, intestinal barrier function, zonulin, small intestine resection syndrome, short bowel syndrome



ШКОЛА ВРАЧА-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
д.м.н. Князева Олега Владимировича

ЭНТЕРОЛОГИЯ от А до Я



Онлайн-трансляция
на сайте:
umedp.ru

03.03
13.05
16.06
08.09
21.10
2026



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

² ООО «ИЗОКАРБ»,
Москва

³ Российский
университет
медицины, Москва

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Диагностическая точность методов выявления инфекции *H. pylori*

И.Н. Войнован, к.м.н.¹, Н.А. Гулиева¹, В.В. Полякова¹,
Р.Г. Плавник, к.м.н.², Е.И. Прядко¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 3, 4}

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-116-125

Инфекция Helicobacter pylori остается одной из наиболее распространенных причин хронического гастрита, язвенной болезни и предраковых изменений слизистой желудка. Точная диагностика данной инфекции является ключевым критерием в определении тактики лечения хронического гастрита. Проведен анализ данных исследований по оценке диагностической точности инвазивных и неинвазивных методов, включая гистологическое исследование, быстрый уреазный тест, культуральный метод, полимеразную цепную реакцию, серологические тесты, определение антигена в кале и ¹³C-уреазный дыхательный тест. Установлено, что наибольшей диагностической точностью обладают гистологическое исследование, полимеразная цепная реакция и ¹³C-уреазный дыхательный тест, особенно в условиях низкой бактериальной нагрузки. Представленные данные подчеркивают необходимость разумного подхода к выбору метода диагностики и целесообразность их комбинирования в сложных клинических ситуациях.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, методы диагностики, ¹³C-уреазный дыхательный тест, гистологическое исследование, полимеразная цепная реакция, ПЦР

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – граммотрицательная бактерия, которая колонизирует слизистую оболочку желудка и играет ключевую роль в развитии ряда патологических состояний, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь, аденокарцинома и MALT-лимфома желудка [1]. Диагностика *H. pylori* является актуальной задачей гастроэнтерологии, поскольку от точности выявления инфекции зависит выбор тактики лечения и профилактика осложнений. Неправильный результат теста для выявления инфекции ведет к пропущенному диагнозу и, как следствие, к возможному развитию предраковых заболеваний и рака желудка. Однако при ложноположительных результатах пациенты могут получать лечение антибиотиками широкого спектра, что способствует росту антибиотикорезистентности. Именно поэтому точность диагностики имеет принципиальное значение. Также после терапии *H. pylori* крайне важно подтвердить эрадикацию бактерии. Недостаточно чувствительные методы могут дать ложноотрицательные

результаты, создавая ощущение излечения и способствуя риску прогрессирования заболевания [2]. В настоящее время существуют инвазивные (быстрый уреазный тест (БУТ), бактериологический тест, гистологическое исследование, полимеразная цепная реакция (ПЦР) биоптатов), неинвазивные (¹³C-уреазный дыхательный тест (¹³C-УДТ), антиген в кале, ПЦР кала) и малоинвазивные (определение антител (АТ) IgG в крови) методы диагностики *H. pylori*. Каждый из них имеет свои преимущества, ограничения и разную диагностическую точность [3, 4]. Для инвазивных методов требуются проведение эндоскопического исследования и взятие биоптатов слизистой оболочки желудка. Преимуществом этих методов является возможность визуальной оценки состояния слизистой оболочки и взятия материала из патологически измененных участков для точной диагностики заболевания, стандартных биоптатов для определения степени и стадии гастрита (из антрального отдела и тела желудка), а также биоптатов для выявления *H. pylori*.

Современные клинические рекомендации (Маастрихт VI/Флорентийский консенсус 2022) предусматривают персонализированный подход к диагностике *H. pylori*, основанный на сочетании неинвазивных и инвазивных методов в зависимости от возраста, симптоматики и клинической ситуации пациента. Наибольшую точность демонстрируют ^{13}C -уреазный дыхательный тест, гистологическое исследование биоптатов и молекулярные методы (ПЦР), которые обеспечивают надежную верификацию инфекции и контроль эффективности терапии. У пациентов моложе 50 лет (в некоторых регионах – 45–55 лет) без тревожных симптомов (потеря веса, дисфагия, анемия, кровотечение и др.) предпочтение следует отдать стратегии «тестировать и лечить» с использованием неинвазивных методов. Пациентам старше 50 лет, а также при наличии «симптомов тревоги» или факторов риска, показана эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с проведением БУТ, гистологического метода или ПЦР [5, 6].

Сравнительный анализ диагностических подходов в разных странах, например между Южной Кореей и США, выявляет интересные различия, обусловленные не только медицинскими, но и экономическими, а также организационными факторами. В Корее, где действует национальная программа скрининга рака желудка с регулярным проведением эндоскопии, БУТ получил широкое распространение благодаря своей скорости и удобству интеграции в эндоскопическое исследование. В США, где заболеваемость раком желудка ниже, в качестве первичных методов чаще рекомендуются ^{13}C -УДТ и тест на антиген в кале. При этом в американских руководствах подчеркивается необходимость отказа от серологических методов для контроля эрадикации из-за их неспособности дифференцировать текущую и перенесенную инфекции [7].

Для получения точной диагностики *H. pylori* необходимо использовать, по крайней мере, два диагностических теста с высокой чувствительностью и специфичностью с учетом клинической ситуации [3].

Инвазивные методы

Гистологическое исследование

Гистологический метод остается золотым стандартом прямой визуализации бактерии. Метод позволяет не только подтвердить наличие *H. pylori*, но и оценить активность гастрита, стадию атрофии, предраковые изменения [8]. Гистологический метод обеспечивает специфичность до 100%, чувствительность достигает 93%. Несмотря на высокую чувствительность метода, на точность могут повлиять неравномерное распределение *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, низкая колонизация (менее 10^5 КОЕ) бактерий, прием некоторых лекарств (ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики, препараты висмута), острое кровотечение из верхних отделов ЖКТ, атрофия

и кишечная метаплазия, неоптимальная фиксация и окрашивание биоптатов [9].

Для повышения качества визуализации микроорганизма в гистологических препаратах применяются специальные методы окрашивания. Наряду с рутинными гематоксилином и эозином (Г&Э) используются другие специальные окраски: по Гимзе, Шифф-альциановым синим (PAS-AB), Хименеса, Штайнера, Уртина – Старри, толудиновым синим и иммунное окрашивание. Эти методики обеспечивают более высокую визуализацию бактерий, особенно при низкой плотности, однако их специфичность также может снижаться при малом количестве микроорганизмов – до 90%. Окрашивание серебром по Уртину – Старри обеспечивает превосходное качество визуализации *H. pylori*, однако требует высоких технических затрат, длительного времени обработки и не всегда обеспечивает воспроизводимые результаты [10]. В отличие от него, модифицированная окраска по Гимзе остается одним из наиболее предпочтительных методов: она проста в выполнении, обеспечивает хорошую контрастность и пригодна для рутинного использования при диагностике *H. pylori* [11].

В одном исследовании проведено прямое сравнение четырех гистологических окрасок для выявления *H. pylori* на одних и тех же биоптатах: базового Г&Э, специальных окрасок по Гимзе (принята в работе как референс), Хименес и PAS-AB. Хименес продемонстрировала наивысшую диагностическую ценность (точность 95,6%; чувствительность 88,9%; специфичность 100%), опередив Г&Э (точность 91,1%; чувствительность 77,8%; специфичность 100%) и PAS-AB с наихудшими показателями вследствие снижения специфичности при «загрязненном фоне» (точность 84,4%; чувствительность 81,8%; специфичность 86,9%). Авторы рекомендуют помимо рутинного Г&Э использовать окраски по Гимзе и/или Хименеса как более чувствительные и технологически доступные методы для подтверждения *H. pylori*, тогда как PAS-AB не следует применять для целевого определения этой бактерии [12].

Несмотря на то что селективные окраски показывают хорошую диагностическую точность в выявлении *H. pylori*, в ряде случаев в качестве дополнительного окрашивания можно применять иммуногистохимию (ИГХ) в качестве уточняющего метода, например, у пациентов с хроническим активным гастритом, если бактерия не обнаруживается при рутинной микроскопии. Однако из-за своей стоимости и трудоемкости ИГХ должна использоваться только по показаниям [13].

Бактериологический метод

Бактериологический метод заключается в посеве биоптата на специальные питательные среды с последующей инкубацией в микроаэрофильных условиях. Этот метод позволяет выделить чистую культуру *H. pylori* и определить ее чувствительность к антибиотикам. Однако метод технически сложен, требует много времени (до 7–10 суток)

и строгого соблюдения условий транспортировки и культивирования прихотливого микроаэрофильного микроорганизма, что приводит к низкому проценту выделения культуры (около 51–60%) и ограничивает его широкое применение в рутинной практике [3].

Быстрый уреазный тест (БУТ)

БУТ является непрямым методом диагностики *H. pylori*, позволяющим выявлять уреазную активность бактерии в биоптате в течение нескольких минут. БУТ является наиболее доступным и недорогим инвазивным тестом. Его чувствительность зависит от многих факторов и снижается при низкой колонизации *H. pylori*, кровотечении из верхних отделов ЖКТ, приеме ИПП, антибиотиков и препаратов висмута; возможны ложноположительные реакции при наличии других уреазо-продуцирующих микробов. БУТ не рекомендован для контроля эрадикации, в связи с недостаточной чувствительностью и необходимостью проведения ЭГДС [4].

Увеличение количества биоптатов, их забор из двух отделов желудка (из антрума и тела желудка) позволяют увеличить чувствительность БУТ, особенно в условиях атрофии слизистой оболочки желудка и предыдущего лечения *H. pylori* [14].

В ретроспективном одноцентровом исследовании, проведенном в Германии, сравнили все коммерчески доступные быстрые уреазные тесты (RUT: Biohit UFT 3000, Hitado, CLO test, Pronto Dry, Iatrox) с гистологическим (окраски Г&Э + модифицированная Гимза / Уортин – Старри) у пациентов с выраженными эндоскопическими признаками гастрита; при расхождении между БУТ и гистологией выполняли ПЦР из парафиновых блоков. В работу были включены данные 150 пациентов (65,3% мужчин; средний возраст 53 года). Чувствительность отдельных БУТ при анализе через 30 минут составляла 73,6–84,2%, повышаясь до 84,21–94,73% через 24 часа; при этом специфичность снижалась со 100% (30 минут) до ~96% (24 часа). Существенных различий по чувствительности/специфичности между пятью наборами БУТ не выявлено; по сравнению с гистологией статистически значимых различий по частоте обнаружения *H. pylori* также не было получено. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с выраженными эндоскопическими признаками гастрита БУТ – быстрый и экономичный инструмент первичной верификации *H. pylori*, а гистология целесообразна для уточнения состояния слизистой желудка помимо статуса *H. pylori* [15].

ПЦР

Молекулярные методы, основанные на анализе ДНК и РНК, применяются как в инвазивной, так и в неинвазивной диагностике *H. pylori*, значительно повышая чувствительность традиционных подходов. К этим методам относятся ПЦР, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), цифровая капельная

ПЦР, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), а также методы секвенирования нового поколения (NGS), включая ампликонное секвенирование гена *16S pPHK*, транскриптомику и метагеномику [16]. Помимо выявления *H. pylori* молекулярно-генетические методы позволяют верифицировать маркеры резистентности к антибиотикам, вытесняя бактериологический метод [17]. Так, точечные мутации A2142G, A2142C, A2143G в *23S pPHK* позволяют выявить резистентность к кларитромицину [18].

ПЦР обладает высокой чувствительностью и позволяет обнаруживать даже небольшое количество микроорганизмов в клинических образцах. В зависимости от способа получения материала ПЦР-диагностика может быть инвазивной (например, биоптаты желудка, желудочный сок) или неинвазивной (слюна, зубной налет, кал). В рутинной практике чаще используется биопсийный материал, полученный при ЭГДС. Эти технологии позволяют обнаруживать ДНК возбудителя даже при минимальной бактериальной нагрузке с чувствительностью и специфичностью до 95–99% [19]. Для амплификации используются специфические участки ДНК *H. pylori*, такие как *vacA*, *cagA*, *ureA*, *ureC* (*glmM*), *hsp60*, *16S pPHK* и *23S pPHK* [20].

В исследовании M. Inosh и соавт. сравнили точность ПЦР с разными молекулярными мишенями для выявления *H. pylori* у 290 пациентов с диспепсией. У каждого участника при ЭГДС брали по два биоптата из антрума и тела желудка: один для гистологии (Г&Э и модифицированная окраска по Гимзе), второй направляли на ПЦР с детекцией генов *16S rRNA* (532 bp), *glmM/ureC* (294 bp) и *ureA* (217 bp). Чувствительность/специфичность ПЦР рассчитывали относительно гистологии как золотого стандарта. При сравнении с гистологией чувствительность и специфичность были следующими: *16S rRNA* – 46,6 и 78,6%, *glmM* – 24,3 и 92,5%, *ureA* – 23,3 и 82,3%. Авторы пришли к выводу, что среди молекулярных мишеней у *16S rRNA* наивысшая чувствительность, тогда как у *glmM* – наилучшая специфичность; и для повышения диагностической надежности в клинической практике целесообразно комбинировать два и более гена-мишени при ПЦР [21].

Поскольку точность ПЦР зависит от числа исследуемых генов, рекомендуется использовать мультигенный подход, чтобы минимизировать риск перекрестной амплификации близкородственных видов, что также является ограничением метода *16S*-секвенирования [16]. Следует отметить, что использование неспецифических или устаревших праймеров может привести к ложноположительным результатам за счет амплификации ДНК других организмов, а мутации в целевых участках – к ложноотрицательным результатам.

Важным недостатком ПЦР является то, что реакции могут обнаруживать фрагменты ДНК погибших бактерий в слизистой оболочке желудка па-

циентов после лечения; следовательно, они могут давать ложноположительные результаты [22]. Несмотря на высокую чувствительность, ПЦР пока не используется в качестве рутинного диагностического инструмента из-за высокой стоимости, требований к лабораторному оснащению и необходимости стандартизации протоколов.

Малоинвазивный метод

Серологический тест (определение антител к *H. pylori* IgG в крови) остается удобным и недорогим инструментом скрининга *H. pylori*. Через три-четыре недели после заражения в крови появляются специфические IgG-антитела, которые определяют иммуноферментным анализом. Средняя чувствительность метода ~80% (76–85%), специфичность ~90%. Эти показатели зависят от особенностей локальных штаммов и перекрестной антигенности, поэтому необходимо использовать только валидированные в регионе наборы [3].

Существенное преимущество этого метода в том, что он позволяет выявить инфекцию при низкой бактериальной нагрузке (например, при приеме ИПП, антибиотиков, тяжелой атрофии), на точность метода не влияет желудочно-кишечное кровотечение. Вместе с тем, положительный результат не позволяет отличить активную и перенесенную ранее инфекцию, поэтому метод не пригоден для контроля эрадикации [4].

Таким образом, серологический метод полезен для первичного выявления *H. pylori*, особенно в сложных клинических ситуациях, но при этом желательно подтверждение с использованием другого метода перед началом терапии.

В обзоре R.J. Laheij и соавт. проанализированы 36 коммерчески доступных серологических наборов для диагностики *H. pylori*, примененных суммарно у 26 812 пациентов. Показано, что при испытании на тщательно отобранных образцах серология демонстрирует широкие колебания чувствительности и специфичности в разных популяциях: 57–100 и 31–100% соответственно [23]. В работе, включавшей оценку 29 коммерческих наборов (из них 15 IgG-ELISA), чувствительность IgG-ELISA варьировала от 57,8 до 100%, специфичность – от 57,4 до 97,9% [24]. Отмечены выраженные межпопуляционные различия: наборы, разработанные в западных странах, показали худшую точность у китайских пациентов; у японских пациентов импортные тесты давали высокий процент «пограничных» (интерпретационно неопределенных) результатов, что ограничивает их клиническую применимость в этой популяции. Ключевой причиной вариабельности является состав антигенной панели и особенности подготовки антител в конкретных наборах; следовательно, каждый серологический тест должен проходить локальную валидацию на целевой популяции, а подбор антигенов, отражающих региональные штаммы *H. pylori*, критичен для обеспечения приемлемого баланса чувствительности и специфичности.

Неинвазивные методы

¹³С-уреазный дыхательный тест

Методика ¹³С-УДТ впервые была предложена в 1987 г. D.Y. Graham и соавт. В 1996 г. ¹³С-УДТ одобрен к медицинскому применению FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам (Европейский союз)) [25]. С 2000 г. ¹³С-УДТ признан золотым стандартом неинвазивной диагностики *H. pylori*. Метод отличается высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (96%) [26]. Первоначально использовали тест с радиоактивным изотопом ¹⁴С, но в настоящее время предпочтение отдают нерадиоактивному ¹³С, особенно при наличии современного оборудования [27].

¹³С-УДТ проводят посредством перорального введения тест-раствора мочевины, меченной стабильным изотопом углерода ¹³С, с 2 г лимонной кислоты в 200 мл воды или любым citrusовым соком. На первом этапе производится забор исходного образца выдыхаемого воздуха натошак, после чего через 30 минут после приема раствора собирается второй образец. Изменение содержания ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе количественно оценивается с помощью инфракрасного изотопного анализатора (IRIS или IR-Fors) или газовой хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией изотопных отношений (GX-IRMS) [28].

На рынке доступны различные и одинаково эффективные формы ¹³С-мочевины (таблетки, капсулы, порошки в диапазоне по 50–100 мг). Добавление лимонной или яблочной кислот усиливает точность теста, увеличивая активность уреазы в присутствии бактерий [29].

В Российской Федерации в клинической гастроэнтерологии широко используется диагностический тест-набор российского производства, состоящий из 50 мг мочевины, обогащенной стабильным изотопом углерода ¹³С до 99%.

Механизм действия теста основан на высокой активности уреазы, продуцируемой *H. pylori* в желудке. Этот фермент гидролизует меченую ¹³С-мочевину с образованием аммиака и углекислого газа, содержащего изотоп ¹³С. Образующийся ¹³CO₂ проникает в кровоток, транспортируется в легкие и выделяется с выдыхаемым воздухом. Разница в концентрации ¹³CO₂ до и после введения субстрата выражается в промилле как показатель $\delta\text{DOB } ^{13}\text{C}\%$ (Delta Over Baseline, DOB). Повышение этого показателя свидетельствует о наличии активной инфекции *H. pylori* [14].

Пороговые значения DOB (ΔDOB) являются ключевыми для интерпретации результатов теста на наличие инфекции *H. pylori*. В большинстве российских методических рекомендаций используется порог в 4,0‰ как наиболее достоверный уровень для диагностики. Однако эти значения не являются универсальными и могут варьировать в зависимости от характеристик тест-набора (доза мочевины,

способ введения), популяции (возраст, наличие фоновой патологии), условий тестирования (диета, подготовка, прием ИПП и т.д.). Вопрос выбора оптимального диагностического порогового значения остается предметом научной дискуссии. В ряде исследований указывается широкий диапазон диагностических cut-off-значений – от 1,3 до 10‰ [27, 28], что создает сложности в интерпретации результатов, особенно когда значения DOB приближаются к пороговому уровню или находятся на его границе, и делает результат сомнительным, снижая общую диагностическую точность теста.

Для таких пограничных случаев в литературе предложено выделять так называемую «серую зону» значений DOB, как правило, в диапазоне от 2,0 до 5,0‰ [28]. Результаты, попадающие в этот диапазон, считаются неоднозначными и требуют осторожной интерпретации. Причинами такой диагностической неопределенности могут быть индивидуальные колебания метаболизма у пациента, неравномерность колонизации желудка *H. pylori*, а также аналитические ограничения самого метода измерения ^{13}C O₂, связанные, прежде всего, с недостаточной чувствительностью применяемого аналитического оборудования.

Оптимальные пороговые значения DOB должны подбираться с учетом эпидемиологических характеристик популяции. В группах с низкой распространенностью *H. pylori* (например, среди здоровых добровольцев) пороговое значение DOB должно быть выше, тогда как у пациентов с диспепсией, среди которых инфекция более распространена, допустим более низкий порог [30]. Так, М. Мауро и соавт. [31] предложили пороговое значение 3,09‰ через 30 минут после приема 75 мг ^{13}C -мочевины, разведенной в 100 мл раствора лимонной кислоты. В другом исследовании [32], где использовали дозу 125 мг, оптимальный порог составил 2,4‰ при общей диагностической точности 94,8%.

В многоцентровом японском исследовании, проведенном среди детей, наилучшее пороговое значение составило 3,5‰ через 20 минут после введения 75–100 мг ^{13}C -мочевины. Общая чувствительность и специфичность метода в этой когорте составили 97,8 и 98,5% соответственно [33].

Следует учитывать, что прогрессирующая гипохлоридрия, вызванная атрофией слизистой или применением антисекреторных препаратов, может стать причиной ложноотрицательных результатов. У пациентов с атрофическим гастритом, сопровождающимся снижением бактериальной нагрузки, ^{13}C -УДТ может быть менее чувствительным. Однако его сочетание с серологическим методом повышает диагностическую точность в данной категории пациентов [34].

Определение антигена *H. pylori* в кале

Анализ кала на определение антигена *H. pylori* включает иммуноферментные анализы (ИФА) или иммунохроматографические анализы (ИХА), обна-

руживающие антигены *H. pylori* с использованием либо моноклональных, либо поликлональных антител. В целом, ИХА проще выполнять, чем ИФА, но исследования показали, что ИФА точнее, чем ИХА. Кроме того, моноклональные тесты точнее поликлональных [35].

ИФА с моноклональным антигеном имеет чувствительность 94% и специфичность 97% [4]. Тест рекомендован как альтернатива ^{13}C -УДТ для первичной диагностики и контроля лечения, особенно у детей. Диагностическая точность снижается при запорах, кровотечениях, приеме ИПП, антибиотиков, висмут-содержащих препаратов.

Однако современные моноклональные тесты, нацеленные на каталазу, в среднем менее подвержены падению чувствительности на фоне приема ИПП, классический пример – японские Testmate/TPAg. Большинство тест-наборов (например, Premier Platinum HpSA PLUS и его современные версии) – моноклональные EIA против нативных антигенов *H. pylori* (клеточные/поверхностные белки и т.п., не каталаза).

Исследования показали, что анализ кала на антиген (Testmate, моноклональные антитела к каталазе) демонстрировал стабильность с учетом приема ИПП, даже более четырех недель чувствительность/специфичность относительно ^{13}C -УДТ оставались высокими (до приема ИПП – 95,2/71,4%; при приеме ИПП – 88,9/90,9%). Поэтому, если отмена ИПП невозможна, предпочтение стоит отдать моноклональным антителам, мишенью которых является каталаза [36].

Сравнение диагностических методов выявления *H. pylori*

Метаанализы и систематические обзоры, включая работу N.A. Urgessa и соавт. (2023), подчеркивают, что ни один инвазивный метод не может считаться абсолютным золотым стандартом при всех клинических обстоятельствах. Прямое сравнение гистологического исследования и БУТ выявляет взаимодополняющий характер этих методов. По результатам анализа литературы из баз данных PubMed и Google Scholar были отобраны восемь высококачественных исследований, проведенных в различных регионах мира, включая Иран, Индию, Тайвань, Южную Корею, Венгрию и США. Согласно обобщенным данным, чувствительность гистологического метода варьировала от 69 до 100%, а специфичность – от 77,8 до 95%. БУТ, в свою очередь, продемонстрировал чувствительность в диапазоне 80–100% и специфичность от 85 до 100%. Авторы обзора считают, что оптимальный диагностический подход заключается в комбинированном применении гистологии и БУТ, особенно в клинически неоднозначных случаях. Гистологический метод предпочтителен при наличии фоновых изменений слизистой желудка, а также у пациентов, получающих антисекреторную терапию. БУТ, в свою очередь, может использоваться в условиях ограниченного доступа к морфологи-

ческой верификации и при необходимости быстрого получения результата [9].

Расширяя географию, М. Miftahussurur и соавт. в Доминиканской Республке, Бутане, Мьянме и Индонезии провели стандартизированное сравнение БУТ, культурального метода и серологии с использованием ИГХ-подтвержденной гистологии в качестве референса. В этих четырех исследованиях чувствительность и специфичность БУТ составили 83,3–86,9% и 95,1–97,2% соответственно; культуральный метод – чувствительность от 74,2 до 90,8%, специфичность – 97–98,8%. Серология отличалась высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью с необходимостью локальной корректировки cut-off [37].

Интересные результаты были получены в крупном исследовании в Южной Корее, в котором авторы оценивали диагностическую точность четырех тестов с учетом степени атрофического гастрита (АГ) и/или кишечной метаплазии (КМ): культуральный, БУТ (CLO-тест, 24 часа), гистология (окрашивание по Гимзе с дополнительной ИГХ при необходимости) и серология (ELISA). В анализ был включен 651 пациент (397 мужчин, 254 женщины; средний возраст – 57,7 года, диапазон – 16–86 лет). В общей сложности у пациентов брали по 10 биоптатов: биопсию для гистологической верификации выполняли по системе OLGA, для CLO-теста брали по одному биоптату из антрального отдела и тела желудка, для культурального метода – по два образца из антрума и тела желудка. В качестве референса использовали предопределенный золотой стандарт: «текущее инфицирование» при положительном культуральном или (при отрицательном культуральном) одновременной положительности CLO-теста и гистологии; «отрицательный» – при отрицательных культуральном, гистологии, CLO-тесте и серологии; промежуточные сочетания классифицировали как «вероятно положительные»/«вероятно отрицательные» по серологии. Дополнительно оценивали сывороточные пепсиногены (ПГ) I/II и порог отношения ПГ I/II $\leq 4,1$ как маркер атрофического гастрита.

В результате культуральный метод показал чувствительность ~56%, специфичность 100%; CLO-тест – чувствительность ~80%, специфичность ~97%; гистология – чувствительность ~93%, специфичность ~94%; серология – чувствительность ~96%, специфичность ~68%. При отсутствии атрофии и кишечной метаплазии и у пациентов старше 40 лет точность всех тестов (кроме культурального по чувствительности) была высокой. По мере нарастания атрофии и кишечной метаплазии чувствительность CLO-теста заметно снижалась, а специфичность серологии падала (особенно при ПГ I/II $\leq 4,1$), тогда как гистология оставалась наименее зависимой от степени атрофии и кишечной метаплазии. Авторы делают вывод, что у пациентов без атрофии и кишечной метаплазии допустим один тест, при их наличии целесообразно комбинировать два и более методов для подтверждения текущей инфекции [38].

В исследовании А.В. Тряпицына и В.А. Малькова была проведена сравнительная оценка трех наиболее распространенных методов диагностики инфекции *H. pylori* у пациентов с хроническими заболеваниями желудка: БУТ, гистологического метода (окраска по Гимзе) и ^{13}C -УДТ. БУТ показал высокую чувствительность – 89,74%, но низкую специфичность – 46,15%, что свидетельствует о его недостаточной надежности в качестве единственного метода диагностики. Гистологическое исследование с окраской по Гимзе продемонстрировало чувствительность 100% и специфичность 97,4%, однако его точность сильно зависит от качества окраски и квалификации патоморфолога. ^{13}C -УДТ применяли для валидации в случаях расхождения между результатами БУТ и гистологии. Авторы не оценивали чувствительность и специфичность ^{13}C -УДТ напрямую, но отметили, что положительные результаты этого теста коррелировали с более выраженными воспалительными и атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, что свидетельствует в пользу его диагностической ценности [39].

Молекулярные методы, в частности ПЦР, занимают особое место в диагностическом арсенале. В исследовании Н.Н. Дехнич и соавт. (2019) проведено сравнение чувствительности гистологического метода и ПЦР-РВ при первичной диагностике инфекции *H. pylori*. Все пациенты ($n = 278$) имели подтвержденную бактериологическим методом *H. pylori*-инфекцию, который использовали как эталон сравнения. В ходе эндоскопического исследования получали два биопсийных образца из антрального отдела желудка и два из тела желудка. Чувствительность гистологического метода (окраска по Романовскому – Гимзе) составила 69,5%, то есть почти в одном из трех случаев (30,5%) при наличии инфекции *H. pylori* она не была выявлена морфологически. Основными причинами ложноотрицательных результатов, по мнению авторов, являются предшествующий прием ИПП, выраженная атрофия слизистой и кишечная метаплазия, затрудняющие визуализацию бактерий. В свою очередь, метод ПЦР-РВ продемонстрировал чувствительность 99,4% с минимальными долей ложноотрицательных результатов (0,6%). Высокая эффективность ПЦР объясняется способностью обнаруживать даже минимальные количества бактериальной ДНК, включая кокковые и неактивные формы бактерии, независимо от условий транспортировки биоматериала или предшествующего лечения.

Специфичность обоих методов в данной работе напрямую не оценивали, поскольку все пациенты уже имели выделенную культуру *H. pylori*, однако можно сделать вывод, что ПЦР-РВ превосходит гистологию по диагностической чувствительности, особенно в условиях, затрудняющих морфологическое выявление возбудителя. Авторы подчеркивают, что для повышения точности диагностики и своевременного назначения эрадикационной те-

рапии целесообразно использовать комбинацию гистологического метода и ПЦР-РВ, что позволяет одновременно оценить как наличие инфекции, так и морфологические изменения слизистой оболочки желудка [40].

По результатам сравнительного венесуэльского исследования установлено, что гистология с использованием стандартной схемы OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment – оперативная система оценки гастритов) выявляет *H. pylori* лучше, чем при использовании ПЦР по одному биоптату. В анализ включили 1948 взрослых участников (921 мужчина, 1027 женщин; медиана возраста – 46 лет). Всем выполнявшим гастроскопию с забором семи биоптатов: пять для гистологического исследования окрашивали гематоксилин-эозином и по Гимзе, при кишечной метаплазии использовали окрашивание PAS-Alcian Blue/HID-Alcian Blue, два биоптата из антрального отдела замораживали; из одного из них извлекали ДНК и проводили мультиплекс-ПЦР на *vacA* (критерий наличия *H. pylori*) и *cagA* (маркер вирулентности). Сравнение проводили без использования золотого стандарта по долям выявления и отношениям распространенности с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ), отдельно анализируя тяжесть поражений слизистой. Совокупно *H. pylori* обнаружили у 85,3% пациентов с помощью ПЦР по одному биоптату и у 94,9% – с гистологией. При неатрофическом гастрите с ПЦР значимо реже обнаруживали *H. pylori*, чем с гистологией по пяти биоптатам или по одному биоптату из антрального отдела ($p < 0,001$), но чаще, чем с гистологией по одному биоптату из тела желудка ($p < 0,001$). При наиболее тяжелых поражениях (кишечная метаплазия III типа или дисплазия) ПЦР одного биоптата выявляла *H. pylori* так же часто, как гистология по пяти биоптатам ($p = 0,002$), и значимо чаще, чем гистология по одному биоптату ($p < 0,001$). Это указывает на относительное преимущество ПЦР в условиях низкой бактериальной нагрузки на фоне выраженных предраковых изменений. Полученные данные подтверждают высокую эффективность гистологии при множественной биопсии и полезность ПЦР при тяжелых предраковых изменениях [41].

В другом одноцентровом наблюдательном исследовании, выполненном в Бангладеш, авторы сравнили три инвазивных метода у пациентов с диспепсией: БУТ, ПЦР по гену *ureC* и гистологию (окраска по Гимзе). Всего было обследовано 142 пациента (в возрасте 18–65 лет), у каждого из которых брали по четыре-пять биоптатов: один из антрального отдела для БУТ, один-два – для ПЦР и один-два – для гистологического исследования. «Случай *H. pylori*-положительный» определяли как сочетаемость двух и более положительных тестов из трех; «отрицательный» – если все три теста отрицательные; «единично положительный результат относили к «сомнительным». Комбинации «двух положительных» тестов встречались чаще всего в парах БУТ + ПЦР (10,5%) и БУТ + гистология (7,0%), реже – ПЦР + гистоло-

гия (2,1%); все три теста одновременно были положительными у 21 (14,7%) пациента. БУТ был наиболее чувствительным методом, за ним следовали ПЦР на ген *ureC* и гистология с чувствительностью 94,2, 83,0 и 76,5% соответственно. Гистологический метод был наиболее специфичным (98,0%), далее следовал ПЦР (83,0%), БУТ был наименее специфичным (55,5%). Авторы отмечают, что ограничения гистологического метода связаны с малым числом биопсий и взятием биоптатов из одной локализации. Высокая чувствительность БУТ достигается из-за снижения специфичности при более длительной экспозиции, а ПЦР демонстрирует высокую специфичность и хорошую чувствительность. При отсутствии единого золотого стандарта для надежной верификации *H. pylori* целесообразно использовать комбинацию двух методов [42].

В исследовании, проведенном во Франции, ПЦР и гистология показали наивысшую точность (чувствительность и специфичность до 100%), тогда как культуральный метод уступал по чувствительности. Обследовано 100 пациентов (средний возраст – 49,9 года), у всех при выполнении ЭГДС брали не менее восьми биоптатов: по два из антрума и тела желудка для ПЦР и культурального метода, и еще по два для гистологии (окраска Г&Э и ИГХ по показаниям). Золотой стандарт для наличия *H. pylori* определяли как положительные гистологию и/или ПЦР. Относительно золотого стандарта чувствительность и специфичность гистологии составили по 100%, ПЦР – чувствительность 96,9% (95% ДИ 89,48–99,63), специфичность 100%; культуральный метод – чувствительность 80,3% (95% ДИ 68,68–89,07), специфичность 100%. В двух случаях при расхождении «гистология+/ПЦР-» ИГХ подтвердила наличие редких бактерий (ниже порога обнаружения ПЦР). Также авторы отметили преимущество молекулярного метода при сниженной бактериальной нагрузке (при атрофическом гастрите) в сравнении с культуральным [43].

В России была проведена сравнительная оценка гистологического, цитологического методов, ПЦР и уреазного дыхательного хелик-теста (тест без меченого ^{13}C -углерода) с участием 1118 пациентов с диспептическими жалобами. Всем пациентам проводили ЭГДС с забором биоптатов из антрального отдела и тела желудка для гистологического и цитологического анализов. Пятидесяти пациентам дополнительно была выполнена ПЦР-диагностика, а 403 пациента прошли уреазный дыхательный тест. Для оценки информативности применяли методы корреляционного и вариационного анализов. Гистологический и цитологический методы продемонстрировали высокую степень взаимосвязи между собой (коэффициент корреляции $r = 0,79$).

Метод с использованием ПЦР показал умеренную связь с морфологическими методами ($r = 0,34$ с гистологией и $r = 0,53$ с цитологией). Авторы подчеркивают, что ПЦР может быть особенно полезна в случае, когда морфологические признаки *H. pylori*

Диагностическая точность методов выявления *H. pylori* по данным различных авторов (чувствительность/специфичность, %)

Источник литературы	Гистология	Культуральный	БУТ	ПЦР биоптатов	¹³ С-УДТ	Антиген в кале	Серология
Urgessa N.A. (2023) [9]	69–100/77,8–95	–	80–100/85–100	–	–	–	–
Miftahussurur M. (2016) [37]	–	74–90,8/97–98,8	83,3–86,9/95–97	–	–	–	72–95/70–83
Shin C.M. (2009) [38]	93/94	56/100	80/97	–	–	–	96/68
Трапицын А.В. (2019) [39]	100/97,4	–	89,7/46	–	–	–	–
Дехнич Н.Н. (2019) [40]	69,5/–	–	–	99,4/–	–	–	–
Kismat S. (2022) [42]	76,5/98,0	–	94,2/55,5	83,0/83,0	–	–	–
Priadko K. (2025) [43]	100/100	80,3/100	–	96,9/100	–	–	–
Kazemi S. (2011) [45]	89/78	–	93/75	–	89/73	96/83	50/54
Al-Humayed S.M. (2008) [46]	97,5/97,2	–	79,7/97,2	–	–	91,9/98,6	–
Alzoubi H. (2020) [47]	–	–	–	–	94,1/76,9	76,5/76,9	–
Bosch D.E. (2020) [48]	70–95/–	60–70/100	–	–	64–71/95–100	61–70/95–100	94/82–90
Alsulaimany F.A.S. (2020) [49]	53–90/53–90	>90/100	85–95/95–100	100/100	> 95/> 95	49– 100/87–94	60–100/60–100
Плавник Р.Г. (2017) [50]	–	–	–	–	100/97	–	–

отсутствуют, но сохраняется картина активного гастрита, например, после приема антисекреторных или антибактериальных препаратов, когда бактерия переходит в кокковую форму и становится морфологически неидентифицируемой. На фоне этих данных результаты хелик-теста оказались наименее информативными. Анализ показал отсутствие значимой корреляции между результатами этого теста и другими диагностическими методами ($r = 0,02$ с гистологией, $r = 0,05$ с цитологией, $r = 0,09$ с ПЦР). Авторы объясняют это тем, что хелик-тест основан на регистрации аммиака, а не углекислого газа, как в международных одобренных дыхательных тестах с использованием меченой мочевины (¹³С или ¹⁴С), следовательно, не отражает реальную уреазную активность *H. pylori* и поэтому этот тест не пригоден для диагностики инфекции. Таким образом, по результатам исследования, наибольшую диагностическую точность показали гистологический, цитологический и ПЦР-методы. Их результаты согласуются между собой и коррелируют с клинической картиной заболевания [44].

Ряд исследований по оценке диагностической точности неинвазивных методов представлен в таблице [45–50].

Несмотря на широкий арсенал диагностических методов, ни один из них не обеспечивает абсолютной точности в выявлении *H. pylori*. Прямые методы, такие как культуральное исследование, гистология,

могут показывать ложноотрицательные результаты, особенно при низкой бактериальной нагрузке или на фоне медикаментозной терапии. Различия в диагностической точности между странами и регионами обусловлены прежде всего географической вариативностью штаммов *H. pylori*, которая влияет на антигенный состав бактерий, что, в свою очередь, отражается на точности серологических тестов. Наборы, разработанные на основе антигенов штаммов, преобладающих в одной популяции, могут быть менее чувствительными в другой популяции [37]. Важным фактором является различие в клинических и лабораторных протоколах. Это касается как условий взятия и транспортировки образцов (влияющих, например, на результаты культурального метода), так и подготовки пациента (в частности, при дыхательном тесте). Применение разных доз меченой мочевины, различия в оборудовании и подходах к интерпретации результатов могут существенно повлиять на чувствительность и специфичность тестов даже при использовании одной и той же методики.

Таким образом, при выборе методов диагностики *H. pylori* следует учитывать клиническую ситуацию, ресурсные возможности учреждения и задачи исследования. Комбинированное использование нескольких методов диагностики позволяет достичь большей диагностической точности, чем применение каждого из методов по отдельности. ●

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. Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. *Helicobacter pylori* Infection: an update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. Am. J. Med. 2018; 131 (5): 473–479.
3. 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.
4. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (8): 1458.

5. 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.
6. Malfertheiner P, Camargo M.C., El-Omar E., et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023; 9 (1): 19.
7. Kim S.E., Hwang J.H. Management of *Helicobacter pylori* infection: a comparison between Korea and the United States. *Gut Liver*. 2022; 16 (4): 503–514.
8. Torun C., Yavuz A., Akan K., et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the updated Sydney system and single biopsy. *Saudi J. Gastroenterol*. 2022; 28 (6): 441–447.
9. 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.
10. Alkhamiss A.S. Evaluation of better staining method among hematoxylin and eosin, giemsa and periodic acid Schiff-alcian blue for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Malays J. Med. Sci*. 2020; 27: 53–61.
11. Fan C.C., Chen C.H., Chou C., et al. A time-saving-modified Giemsa stain is a better diagnostic method of *Helicobacter pylori* infection compared with the rapid urease test. *J. Clin. Lab. Anal*. 2020; 34: e23110.
12. Yadav R., Sagar M. Comparison of different histological staining methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy. *Cureus*. 2022; 14 (7): e27316.
13. Benoit A., Hoyeau N., Fléjou J.F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection on gastric biopsies: Standard stain, special stain or immunohistochemistry? *Ann. Pathol*. 2018; 38 (6): 363–369.
14. Dore M.P., Pes G.M. What is new in *Helicobacter pylori* diagnosis. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (10): 2091.
15. Dechant F.X., Dechant R., Kandulski A., et al. Accuracy of different rapid urease tests in comparison with histopathology in patients with endoscopic signs of gastritis. *Digestion*. 2020; 101 (2): 184–190.
16. Gong L., El-Omar E.M. Application of molecular techniques in *Helicobacter pylori* detection: limitations and improvements. *Helicobacter*. 2021; 26 (5): e12841.
17. 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.
18. Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А., Бордин Д.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 36–44.
19. Ismail H., Morgan C., Griffiths P., et al. A newly developed nested PCR assay for the detection of *Helicobacter pylori* in the oral cavity. *J. Clin. Gastroenterol*. 2016; 50 (1): 17–22.
20. Egli K., Wagner K., Keller P.M., et al. Comparison of the diagnostic performance of qpcr, sanger sequencing, and whole-genome sequencing in determining clarithromycin and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori*. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020; 10: 596371.
21. Elnosh M., Altayb H., Hamedelnail 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.
22. Garza-González E., Perez-Perez G.I., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (6): 1438–1449.
23. 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.
24. Burucoa C., Delchier J.C., Courillon-Mallet A., et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter*. 2013; 18 (3): 169–179.
25. Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J.Jr., et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet*. 1987; 1 (8543): 1174–1177.
26. Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., et al. 13C-urea breath test accuracy for *Helicobacter pylori* infection in the asian population: a meta-analysis. *Ann. Glob. Health*. 2019; 85 (1): 110.
27. Lemos F.F.B., de Castro C.T., Silva Luz M., et al. Urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in adult dyspeptic patients: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *World J. Gastroenterol*. 2024; 30 (6): 579–598.
28. Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004; 20 (10): 1001–1017.
29. Graham D.Y., Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a mini review. *J. Adv. Res*. 2018; 13: 51–57.
30. Parente F., Bianchi Porro G. The (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 13 (7): 803–806.
31. Mauro M., Radovic V., Zhou P., et al. 13C urea breath test for (*Helicobacter pylori*): determination of the optimal cut-off point in a Canadian community population. *Can. J. Gastroenterol*. 2006; 20 (12): 770–774.
32. Klein P.D., Malaty H.M., Martin R.F., et al. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the 13C urea breath test. *Am. J. Gastroenterol*. 1996; 91 (4): 690–694.
33. Kato S., Ozawa K., Konno M., et al. Diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97 (7): 1668–1673.
34. Korstanje A., van Eeden S., Offerhaus G.J., et al. The 13carbon urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in subjects with atrophic gastritis: evaluation in a primary care setting. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006; 24 (4): 643–650.

35. Korkmaz H., Kesli R., Karabagli P., Terzi Y. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013; 18 (5): 384–391.
36. Kodama M., Murakami K., Okimoto T., et al. Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (1): 44–48.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. De Martel C., Plummer M., van Doorn L.J., et al. Comparison of polymerase chain reaction and histopathology for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Int. J. Cancer*. 2010; 126 (8): 1992–1996.
42. 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.
43. Priadko K., Gibaud S.A., Druet A. 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.
44. Суханов А.В., Пикерский И.Э., Сайфутдинов Р.Г. и др. Сравнительная оценка различных методов диагностики хеликобактерной инфекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 5: 8–15.
45. 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.
46. Al-Humayed S.M., Ahmed M.E., Bello C.S., Tayyar M.A. Comparison of 4 laboratory methods for detection of *Helicobacter pylori*. *Saudi Med. J*. 2008; 29 (4): 530–232.
47. 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.
48. Bosch D.E., Krumm N., Wener M.H., et al. Serology is more sensitive than urea breath test or stool antigen for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis when compared with histopathology. *Am. J. Clin. Pathol*. 2020; 154 (2): 255–265.
49. 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.
50. Плавник Р.Г., Рапопорт С.И., Плавник К.Р. и др. «Хеликарб» – первый российский дыхательный тест с ¹³C-мочевинной 99% обогащения на *Helicobacter pylori*: от идеи до регистрации. *Клин. мед.* 2017; 95(1): 78–84.

Diagnostic Accuracy of Methods for Detecting *H. pylori* Infection

I.N. Voinovan, PhD¹, N.A. Gulieva¹, V.V. Polyakova¹, R.G. Plavnik, PhD², K.I. Priadko¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² 'ISOCARB', Moscow

³ Russian University of Medicine, Moscow

⁴ Tver State Medical University

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

Helicobacter pylori infection remains one of the most common causes of chronic gastritis, peptic ulcer disease, and precancerous changes in the gastric mucosa. Accurate diagnosis of this infection is a key criterion in determining the treatment strategy for chronic gastritis. This article analyzes data from studies evaluating the diagnostic accuracy of invasive and noninvasive methods, including histological examination, rapid urease test, culture, polymerase chain reaction, serological tests, fecal antigen detection, and the ¹³C-urea breath test. It was found that histological examination, polymerase chain reaction, and the ¹³C-urea breath test have the highest diagnostic accuracy, especially under conditions of low bacterial load. The presented data emphasize the need for a rational approach to choosing a diagnostic method and the feasibility of combining them in complex clinical situations.

Keywords: *Helicobacter pylori*, diagnostic methods, ¹³C-urea breath test, histological examination, polymerase chain reaction, PCR



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

Связь факторов патогенности *Helicobacter pylori* с развитием пренеопластических изменений и рака желудка

Е.С. Кузнецова¹, К.А. Никольская, к.м.н.^{1, 2}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 3, 4}

Адрес для переписки: Елена Станиславовна Кузнецова, dietolog.elenakuznetsova@yandex.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.С., Никольская К.А., Бордин Д.С. Связь факторов патогенности *Helicobacter pylori* с развитием пренеопластических изменений и рака желудка. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 126–134.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-126-134

Инфекция *Helicobacter pylori* присутствует примерно у 50% населения земного шара и всегда приводит к хроническому гастриту, на фоне которого могут развиваться язва и рак желудка. Несмотря на то что рак желудка развивается лишь у 1–2% инфицированных, причиной аденокарциномы в 90% случаев является длительное течение хеликобактерного гастрита. На риск развития рака влияют особенности организма хозяина, факторы окружающей среды и образ жизни пациента, а также особенности штамма *H. pylori*. Был описан ряд факторов патогенности *H. pylori*, которые способствуют более выраженному воспалительному ответу слизистой оболочки желудка, развитию и прогрессированию ее предраковых изменений. Одними из самых изученных и значимых факторов патогенности *H. pylori* являются *CagA* (ген, ассоциированный с цитотоксином) и *VacA* (вакуолирующий цитотоксин). В текущем обзоре представлены результаты исследований и современные данные по оценке связи факторов патогенности *H. pylori* с развитием пренеопластических изменений и рака желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, рак желудка, факторы патогенности *H. pylori*, *CagA*, *VacA*, биопсия по системе OLGA, Гастропанель, атрофический гастрит

Введение

В 1982 г. австралийскими учеными Барри Маршалом и Робинот Уорреном была доказана ведущая роль бактерии *Helicobacter pylori* в развитии хронического гастрита и язвенной болезни [1]. Ранее имевшиеся представления о роли стресса и питания, как ключевых причин развития язвенной болезни и гастрита, были опровергнуты новыми данными. Открытие роли *H. pylori* стало пусковым механизмом для новой эры как в научных исследованиях в этой области, так и в лечении заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Дальнейшие работы показали, что инфекция *H. pylori* играет ведущую роль в развитии также рака желудка и MALT-лимфомы. Всемирная организация здравоохранения признала *H. pylori* канцерогеном I класса. Согласно обобщенным данным, до 89% случаев дистального рака желудка связаны с инфекцией *H. pylori* [2]. Данные положения отражены как в консенсусе Маастрихт VI, так

и в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации [3, 4].

Инфекция *H. pylori* широко распространена в мире, она встречается примерно у 50% населения, при этом за последние десятилетия отмечается общемировая тенденция к снижению ее распространенности, что сопровождается статистически значимым снижением и распространенности рака желудка в мире [5]. Этот же тренд в снижении распространенности инфекции *H. pylori* отмечается и на территории нашей страны с 1990 по 2023 г. [6]. По данным систематического обзора и метаанализа 2025 г., включившего 20 исследований, проведенных в России, было показано статистически значимое снижение распространенности инфекции *H. pylori*: в период до 2005 г. она составляла 79,334%, в то время как после 2018 г. – 42,949%, коэффициент регрессии в год составил -3,773%, $p < 0,001$ [7]. В Москве до 2015 г. инфицированность населения *H. pylori* была 81,294% (95%-ный доверительный интер-

вал (95% ДИ) 67,202–92,109), в 2015–2020 гг. – 68,028% (95% ДИ 29,383–95,895), а после 2020 г. снизилась до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877). Метарегрессионный анализ показал коэффициент регрессии -4,22% в год (95% ДИ -6,27–(-2,17), $p < 0,0099$) [8].

Важнейшую роль в первичной профилактике рака желудка играет эрадикация *H. pylori* у взрослого населения как с целью предотвращения прогрессирования предраковых изменений у зараженного индивидуума, так и с целью профилактики передачи этой бактерии другим лицам, в том числе и детям [9, 10]. Немаловажную роль также играет дальнейшее изучение особенностей самой бактерии *H. pylori* как для лучшего понимания терапевтических мишеней, так и с целью определения групп пациентов особого риска для их дополнительного наблюдения.

За последние десятилетия отмечен значительный прогресс в понимании патофизиологии и патогенетических механизмов бактерии *H. pylori*. Штаммы *H. pylori* генетически гетерогенны и отличаются друг от друга, в том числе наличием факторов патогенности [11]. К настоящему времени известно о более чем 15 различных факторах патогенности *H. pylori*, каждый из которых оказывает влияние на риски заражения и развития инфекции, – прогрессирование воспаления, атрофические и другие предраковые изменения (метаплазия и дисплазия) в слизистой оболочке желудка [12, 13]. Наиболее изученными и доказанными факторами патогенности *H. pylori* являются CagA (ген, ассоциированный с цитотоксином) и VacA (вакуолирующий цитотоксин).

В представленном обзоре проанализированы международные и отечественные данные о роли факторов патогенности *H. pylori* на развитие пренеопластических изменений и рака желудка:

- 1) влияние факторов патогенности *H. pylori* на развитие гастродуоденальной патологии и особенно рака желудка;
- 2) соотношение факторов патогенности *H. pylori* с серологическими маркерами атрофии слизистой желудка;
- 3) оценка связи факторов патогенности *H. pylori* с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Факторы патогенности *H. pylori*

У значимой части инфицированных *H. pylori* гастрит протекает бессимптомно, в то время как у других больных развиваются тяжелые осложнения, включая язвенную болезнь, атрофический гастрит, рак желудка и MALT-лимфому.

H. pylori – это грамотрицательная спиралевидная бактерия, имеющая жгутики. Вирулентность и патогенность *H. pylori* являются результатом сложного взаимодействия факторов патогенности самой бактерии, организма хозяина и факторов окружающей среды.

Колонизация бактерии и возникновение заболеваний, вызванных *H. pylori*, зависят от четырех основных этапов: 1) адаптация патогена к кислой среде слизистой оболочки желудка; 2) движение к эпителиальному клеточному барьеру; 3) прикрепление (адгезия) бактерии

к специфическим рецепторам слизистой оболочки; 4) повреждение эпителиальных клеток токсинами. Поэтому для успешной колонизации хозяина и развития патологических изменений бактерия *H. pylori* должна быть способна выживать в кислой среде желудка, прикрепляться к клеткам хозяина и выделять повреждающие ткани токсины.

Основные эффекторные белки/токсины, выделяемые *H. pylori*, включают: адгезин, связывающий антиген группы крови (BabA); внешний воспалительный белок (OipA); белки наружной мембраны (OMP) – всего 64 белка; везикулы внешней мембраны (OMV); вакуолирующий цитотоксин (VacA); продукт гена, ассоциированного с цитотоксином A (CagA); белок A, требующий высокой температуры (HtrA); белок A, активирующий нейтрофилы (NerA); адгезины, связывающие сиаловую кислоту (SabA); DupA (ген, способствующий развитию дуоденальной язвы); IceA (ген, индуцируемый контактом с эпителием). Другие белки наружной мембраны, присутствующие в *H. pylori*, включают *Helicobacter* OMPQ (HopQ) и *Helicobacter* OMPZ (HopZ), белки семейства белков наружной мембраны *H. pylori* – HomA, HomB, HomC и HomD. Связывание *H. pylori* с эпителиальными клетками желудка, колонизация и образование биопленки также опосредованы липопroteинами A и B, ассоциированными с адгезией (AlpA/AlpB) [14]. Наиболее изученными и клинически значимыми факторами патогенности *H. pylori* являются CagA (ген, ассоциированный с цитотоксином) и VacA (вакуолирующий цитотоксин).

CagA – ген *H. pylori*, ассоциированный с цитотоксином, является ведущим геном островка патогенности (CagPAI). Другие гены островка патогенности (их насчитывают около 30) необходимы как компоненты для формирования T4SS – четырех типов секреторной системы, которая обеспечивает встраивание белка CagA в клетки-мишени.

Ген CagA связан с более высоким риском рака желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК). При проникновении этого белка в клетки хозяина запускаются патологические процессы, которые и приводят к воспалению, повреждению, а в долгосрочной перспективе и к канцерогенезу [15]. Это происходит через активацию сигнального пути NF- κ B и усиление выработки цитокина интерлейкина 8, запускающего воспаление [16, 17].

Фактор патогенности VacA (вакуолирующий цитотоксин) участвует в формировании каналов в мембране клетки хозяина и митохондриях клетки хозяина и таким образом нарушает работу ионных каналов. Это приводит к образованию вакуолей и развитию апоптоза в инфицированных клетках [18]. Также белок VacA нарушает работу сигнальных систем в инфицированных клетках (например, работу митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK)). Все эти механизмы гена VacA играют роль в онкогенном потенциале *H. pylori* [19].

Ген VacA имеет различные аллельные варианты, которые и определяют суммарную его патогенность. Он содержит вариабельные последовательности: s-регион – кодирует сигнальный пептид и m-регион

(medium) – кодирует средний участок зрелого вакуолизирующего белка. Описаны различные по размеру и нуклеотидной последовательности аллельные варианты этого гена: s1 или s2 и m1 или m2 соответственно. Штаммы *H. pylori*, имеющие аллельные варианты s1m1, проявляют наиболее патогенные свойства. Штаммы с аллельными вариантами s2m2, наоборот, обладают менее патогенными свойствами. Промежуточные аллельные варианты s1m2 и s2m1 имеют промежуточные свойства по патогенности [20].

Влияние факторов патогенности *H. pylori* на риски развития язвенной болезни и рака желудка

Данные многочисленных наблюдательных работ показали, что среди инфицированных *H. pylori* у носителей CagA-положительных штаммов *H. pylori* и более патогенных вариантов гена VacA выше частота язвенной болезни и рака желудка [21–23]. Так, еще в 1995 г. было показано, что инфекция с CagA-положительными штаммами *H. pylori* повышает риски развития рака желудка, особенно кишечного типа (отношение шансов (ОШ) 2,3; 95% ДИ 1,0–5,2), характерного для дистальных отделов желудка [24].

В метаанализе 2024 г., объединившем данные 2848 пациентов из 24 исследований, проведенных в восьми странах Индо-Тихоокеанского региона (Бутан, Индия, Индонезия, Малайзия, Мьянма, Сингапур, Таиланд, Вьетнам), было показано, что риски развития рака желудка достоверно выше у лиц с CagA-положительными штаммами по сравнению с CagA-негативными (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,15–5,55). Диагностику CagA проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Распространенность CagA-положительных штаммов *H. pylori* составила: 78% – при гастрите (95% ДИ 67–90%), 86% – при язвенной болезни (95% ДИ 73–96%) и 83% – при раке желудка (95% ДИ 51–100%) [25].

Метаанализ 2022 г. выявил связь между серологическим выявлением антител к факторам патогенности и раком желудка. Было проанализировано девять исследований (всего 3209 случаев рака желудка и 6964 пациента в контрольной группе). Пять факторов вирулентности *H. pylori* были значимо ассоциированы с риском некардиального рака желудка при p -значении $< 0,0033$, включая: CagA (ОШ 3,22; 95% ДИ 2,10–4,94), VacA (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,67–2,52), а также HP0305 (ОШ = 1,72; 95% ДИ 1,32–2,25), HsuA (ОШ = 1,42; 95% ДИ 1,13–1,79), OMP (ОШ = 1,83; 95% ДИ 1,30–2,58). Однако ни один из 15 исследуемых антигенов не был связан с риском кардиального рака желудка [26].

Более ранний метаанализ 2013 г., в который было включено 44 исследования из 17 стран (всего 17374 пациента), также показал связь факторов патогенности *H. pylori* – CagA и VacA (различными его аллельными вариантами) с патологией желудка. Положительный CagA-статус был связан с повышенным риском рака желудка (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,48–2,94) и язвенной болезни (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,12–2,55). Лица, являющиеся носителями штаммов *H. pylori* VacA: s1 по сравнению с s2, m1 по сравнению с m2, s1m1 по сравнению с s1m2 и s1m1 по сравнению с s2m2, имели повышенный риск разви-

тия рака желудка – ОШ 5,32 (95% ДИ 2,76–10,26); ОШ 2,50 (95% ДИ 1,67–3,750); ОШ 2,58 (95% ДИ 1,24–5,38) и ОШ 4,36 (95% ДИ 2,08–9,10) соответственно. Штаммы s1m1 по сравнению с s2m2 также были связаны с язвенной болезнью – ОШ 2,04 (95% ДИ 1,01–4,13) [27].

Метаанализ 2010 г., который включил 10 исследований из восточно-азиатских стран (всего 4325 пациентов), показал, что в целом отмечается положительная связь между наличием антител к CagA и повышенным риском рака желудка, однако результаты различались в зависимости от условий исследования и, по-видимому, были связаны с использованием разных методик или вариациями в антигенах для обнаружения антител к CagA. В семи исследованиях ОШ составило 1,26 (95% ДИ 1,05–1,52). Показатель ОШ в странах Восточной Азии был ниже, чем в метаанализе, включавшем западные страны (1,26 против 1,49). Также авторы метаанализа обращают внимание, что среди лиц с низким титром антител к CagA имеется более высокий и более значимый риск некардиального рака желудка (относительный риск (ОР) 3,9; $p < 0,001$), чем среди тех лиц, у кого был CagA-серонегативный статус (ОР 2,2; $p = 0,0052$) или высокий титр антител CagA (ОР 2,0; $p = 0,0022$) [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что следует уделять внимание не только факту выявления, но и титру антител к CagA. Данные о роли титра антител и риске выявления рака желудка подтверждаются исследованиями из Бразилии [29] и Японии [30]. Видимо, более низкий титр антител к CagA связан с более низкой обсемененностью *H. pylori*, что является следствием более выраженной атрофии слизистой желудка.

Метаанализ 2003 г., включающий 16 исследований (2284 случая заболевания и 2770 контрольных пациентов), показал, что серопозитивность как по *H. pylori*, так и по CagA значительно увеличивала риск рака желудка – в 2,28 и 2,87 раза соответственно. При этом выявление CagA-положительных штаммов *H. pylori* дополнительно увеличивало риск рака желудка в 1,64 раза по сравнению с фактом наличия инфекции *H. pylori* (95% ДИ 1,21–2,24) [31].

В отечественных исследованиях была проанализирована связь различных факторов патогенности *H. pylori* и подтверждена их роль в развитии более тяжелых проявлений заболевания – выше риск язвенной болезни и рака желудка [32–34].

Таким образом, наличие факторов патогенности *H. pylori* играет значимую роль в развитии более тяжелых проявлений ассоциированной патологии. Особое внимание уделяется фактору патогенности CagA.

Связь факторов патогенности *H. pylori* и серологических маркеров атрофии

В качестве серологических маркеров атрофии слизистой оболочки желудка активно изучаются уровни сывороточных пепсиногенов I (PGI) и II (PGII), а также их соотношения (PG I/II). Опубликован ряд работ, в которых оценивали связь серологических маркеров атрофии слизистой желудка и статуса пациента по фактору патогенности CagA (табл. 1) [35–45].

Таблица 1. Связь факторов патогенности *H. pylori* и серологических маркеров атрофии слизистой желудка (PGI, PGII, соотношение PG I/II)

Регион проведения исследования	Год	Пациенты	Результаты Роль факторов патогенности <i>H. pylori</i>
Eurogast: 13 европейских стран (всего 17 научных центров) [35]	1999	2850 пациентов	У лиц, серопозитивных по CagA, были статистически значимо более высокие уровни PGI и PGII, при этом более низкое соотношение PG I/II
Германия [36]	2012	118 пациентов с раком желудка	Наблюдалась тенденция к снижению уровня PGI при положительном CagA-статусе у больных раком желудка ($p = 0,058$)
г. Донецк [37]	2015	180 детей от 12 до 17 лет с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки	Персистенция вирулентных штаммов <i>H. pylori</i> (генотип CagA + VacAs1m1) приводит к повышению средней концентрации сывороточных PGI и PGII в целом в группе, однако доля лиц со сниженными PGI и PGII также выше в группе пациентов с вирулентными штаммами
Израиль [38]	2019	Сравнение двух групп пациентов: 692 еврея и 952 араба (возраст – 25–78 лет)	CagA-позитивный фенотип у евреев положительно связан с атрофическим гастритом (АГ) – ОШ 2,16 (95% ДИ 0,94–4,97); у арабов – негативно связан с АГ – ОШ 0,09 (95% ДИ 0,03–0,24). Распространенность АГ (PGI < 30 нг/мл и/или соотношение PGI/II < 3,0) была выше среди арабов, чем среди евреев (8,8 против 5,9%), и по-разному ассоциировалась с фенотипом CagA <i>H. pylori</i>
Чили [39]	2020	Всего 616 человек от 40 до 69 лет; сравнение жителей из двух районов страны – Вальдивия и Антофагаста (районы высокой и низкой распространенности рака желудка)	Для оценки атрофии использовали уровень отсечения PGI ≤ 70 нг/мл и соотношение PGI/II ≤ 3 , тяжелой атрофии PGI ≤ 30 нг/мл, PGI/II ≤ 2 . При наличии серологических маркеров атрофии слизистой желудка: атрофия встречается чаще и выявляется в гораздо более раннем возрасте в регионе высокого риска рака желудка (район Вальдивия). При многофакторном анализе основными факторами риска атрофии были: район Вальдивия, возраст, потребление перца чили и выявление антител к фактору патогенности CagA
Бразилия [40]	2025	586 пациентов (в т.ч. когорта японских бразильцев); проводилось иммуногистохимическое исследование для оценки Hpr(+), CagA(+/-) и оценки подтипов CagA (западный или восточно-азиатский вариант CagA)	У пациентов с CagA(+) наблюдались значительно более высокие уровни антител к <i>H. pylori</i> и уровень PGII, а также более низкие соотношения PGI/II, чем у пациентов с инфекцией CagA(-) ($p < 0,0001$); уровни PGI между двумя группами не различались. У пациентов с восточноазиатским типом инфекции уровень антител к <i>H. pylori</i> был значительно выше, чем у пациентов с западным типом инфекции ($p = 0,0125$), в то время как уровни PGI и PGII, а также соотношение PGI/II достоверно не различались между двумя группами
г. Новосибирск [41]	2003–2005	246 человек (117 мужчин и 129 женщин, средний возраст – 59,4 $\pm$ 7,0 года)	Достоверных различий между статусом CagA и уровнем пепсиногена I (PGI) и гастрина 17 выявлено не было, в отличие от <i>H. pylori</i> -статуса, где средние значения PGI были достоверно выше у хеликобактер-позитивных пациентов ($p = 0,01$)
г. Новосибирск [42]	2006	Подростки 14–17 лет	Средний уровень сывороточного PGI оказался выше у <i>H. pylori</i> -инфицированных подростков, преимущественно за счет CagA-позитивных пациентов – 92,2 против 69,4 мкг/л у <i>H. pylori</i> -негативных лиц. Доля подростков с уровнем сывороточного PGI выше 100 мкг/л составила 41,5% при CagA-позитивности против 22,2% при CagA-негативности и только 8% при отсутствии <i>H. pylori</i> -инфицирования
г. Новосибирск [43]	2018 (исследование 10.2007–10.2017)	1223 пациента от 18 до 83 лет (анализ пациентов в пяти временных интервалах, по два года каждый, с 2007 по 2017 г.)	Было выявлено совпадение самой высокой частоты повышенного уровня PGII (уровень PGII более 16 мкг/л в 48% случаев) с самой высокой частотой обнаружения IgG антител к <i>H. pylori</i> (67,2%) и выявления CagA-позитивных штаммов (68,4%) в период с 2007 по 2009 г. Высокие уровни PGI и PGII были ассоциированы с наличием антител к белку CagA ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно), а соотношение PGI/II было достоверно ниже при инфицировании CagA-позитивным штаммом <i>H. pylori</i> ($p < 0,001$)
г. Новосибирск [44]	2007–2022	1742 пациента (50 $\pm$ 13,53 года) – 15 лет наблюдения – Гастропанель; 170 пациентов (53,8 $\pm$ 12,89 года) – 4 года наблюдения (2018–2022 гг.) – ГастроСкрин3 и Вектор-Бест	Средние показатели PGI и PGII были значимо выше у <i>H. pylori</i> -позитивных лиц в сравнении с <i>H. pylori</i> -негативными (111,6 $\pm$ 63,4 против 83,6 $\pm$ 56,7 мкг/л и 18,4 $\pm$ 13,9 против 9,9 $\pm$ 9,2 мкг/л ($p < 0,0001$ соответственно), а PGII выше в группе CagA-позитивных лиц (14,9 $\pm$ 10,5 против 10,6 $\pm$ 7,8 мкг/л; $p = 0,004$)
г. Ярославль [45]	2021	128 пациентов; из них 86 подростков: 46 юношей и 40 девушек (12–19 лет) и 42 молодых взрослых: 25 мужчин и 17 женщин в возрасте от 19 до 40 лет	Методом ПЦР исследовали следующие факторы патогенности: CagA, M, T, H, C, E, E, VacAs1 и VacAs2; IceA, BabA, HpaA, OipA, AlpB, UreB, UreI. Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка (СОЖ) ассоциируется с ростом концентраций пепсиногенов и гастрина в сыворотке крови. У пациентов с высокопатогенными штаммами <i>H. pylori</i> наблюдаются максимальные уровни всех биомаркеров и достоверное снижение соотношения PGI/II

Таблица 2. Связь факторов патогенности *H. pylori* с развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка в зарубежных исследованиях

Исследование, страна	Годы	Пациенты	Роль факторов патогенности <i>H. pylori</i>
Португалия [48]	2013	Исследование «случай-контроль» родственников первой степени родства с ранним началом рака желудка (n = 103) и пациентов контрольной группы (n = 101), сопоставимых по возрасту и полу	В основной группе в 70% случаев наблюдалась атрофия, в 19% – тяжелый атрофический гастрит (III или IV стадия по системе OLGA) (p < 0,001). Дисплазия слизистой желудка присутствовала в семи случаях в основной группе и отсутствовала в контрольной группе (p = 0,007). В основной группе наличие <i>H. pylori</i> было обнаружено в 82% случаев со штаммами VacAs1 и VacAm1 против 62% в контрольной группе
Португалия [49]	2014	148 пациентов (110 женщин, 38 мужчин; возраст – 43,5 ± 13,4 года)	Генотип CagA <i>H. pylori</i> был достоверно связан с более высокой степенью кишечной метаплазии, активностью нейтрофилов, хроническим воспалением и со стадиями по OLGIM
Непал [50]	2017	Генетическое обследование 51 штамма <i>H. pylori</i> и сопоставление с морфологической картиной по OLGA	Пациенты, инфицированные IceA1-положительными штаммами <i>H. pylori</i> , имели тенденцию к более высокому баллу по OLGA, чем с IceA2-положительными штаммами (1,45 против 0,07 соответственно; p = 0,09)
Китай [51]	2023	685 пациентов, разделенных на две группы по результатам генетического тестирования – с <i>H. pylori</i> I типа: CagA(+)/VacA(+) и <i>H. pylori</i> II типа (CagA(-)/VacA(-))	Группа с инфекцией <i>H. pylori</i> типа I имела более высокую степень в системах стадирования OLGA и OLGIM, чем группа с инфекцией <i>H. pylori</i> типа II; различия были статистически значимыми только в системе стадирования OLGA (p < 0,05)
Бразилия [40]	2025	586 пациентам (в т.ч. когорты японских бразильцев); проводили иммуногистохимическое исследование для оценки <i>H. pylori</i> (+), CagA(+/-) и оценки подтипов CagA (западный или восточноазиатский вариант CagA). Группа A – нет <i>H. pylori</i> -инфекции; группа B – <i>H. pylori</i> (+), но CagA(-); группа C – <i>H. pylori</i> (+), CagA(+) и EPIYA-C(+) (западный тип CagA); группа D – <i>H. pylori</i> (+), CagA(+) и EPIYA-D(+) (восточноазиатский тип CagA)	Группы C и D показали значительно более высокие средние оценки стадий OLGA/OLGIM и более высокие средние оценки воспаления тела желудка, чем группы A или B. Инфекции CagA(+) восточноазиатского типа были особенно связаны с усилением антральной кишечной метаплазии, более высокими стадиями OLGIM и повышенным уровнем антител к <i>H. pylori</i>

Таким образом, анализ результатов исследований выявил общую тенденцию к повышению средних значений уровней пепсиногенов PGI и/или PGII и снижению соотношения PGI/II у CagA-положительных пациентов в группе хронического гастрита. В ряде работ также показано, что доля пациентов со сниженными пепсиногенами выше среди CagA-положительных пациентов, а также наблюдается снижение PGI у CagA-положительных пациентов с раком желудка.

Связь факторов патогенности *H. pylori* и морфологических характеристик гастрита

В 2024 г. был опубликован метаанализ с оценкой связи серопозитивности по CagA и предраковых поражений желудка (ППЖ) по результатам 13 исследований (2728 пациентов с ППЖ и 17612 пациентов группы контроля). Суммарное ОШ между выявлением антител к CagA и ППЖ составило 2,74 (95% ДИ 2,25–3,32; p = 0,00; I² = 60,4%), независимо от статуса инфицирования *H. pylori*. В когорте пациентов, инфицированных *H. pylori*, ОШ составил 2,25 (95% ДИ 1,99–2,56; p = 0,00; I² = 0,0%). Напротив, среди неинфицированных лиц ОШ составил 1,63 (95% ДИ 1,04–2,54; p = 0,038; I² = 0,0%). По итогам метаанализа выявлена более выраженная связь между серопозитивностью по CagA и риском развития ППЖ, чем между серонегативностью и тем же риском, независимо от статуса инфекции *H. pylori* на тот момент. Кроме того, выраженность этой связи возрастала при наличии активной инфекции *H. pylori*. Результаты исследования подтверждают целесообраз-

ность учета серологического статуса CagA в качестве потенциального биомаркера для скрининга ППЖ [46]. В работе 2025 г. представлены данные о распространённости предраковых изменений слизистой оболочки желудка в районе Нанкин (Китай). При обследовании 15 668 человек с июля 2022 г. по июнь 2023 г. у 259 (1,65%) пациентов были выявлены ППЖ (дисплазия слизистой желудка низкой и высокой степени), а у 218 (1,39%) – рак желудка. Частота инфицирования *H. pylori* среди всех пациентов составила 5014 (32%) пациентов, среди мужчин – 2684 (34,06% от всех мужчин); среди женщин – 2335 (29,92% от всех женщин). Частота инфицирования *H. pylori* среди пациентов с доброкачественными образованиями желудка составила 31,45%, при наличии ППЖ – 44,40%, при выявлении рака желудка – 55,50% [47]. Работы, в которых проводили оценку влияния факторов патогенности *H. pylori* на развитие атрофических изменений по системе OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), представлены в табл. 2 [48–51]. Данные работы суммарно показывают, что более высокопатогенные штаммы *H. pylori* достоверно повышают риски развития более выраженной стадии атрофии и/или метаплазии по OLGA/OLGIM. Это относится как к CagA-положительным штаммам, так и к аллельным вариантам генов VacA (s1m1), IceA1. Опубликованы результаты исследований, в которых были сопоставлены факторы патогенности *H. pylori* и атрофия слизистой оболочки желудка при оценке по Сиднейской классификации (табл. 3) [52–62]. Как

Таблица 3. Влияние факторов патогенности *H. pylori* на развитие атрофии слизистой желудка при оценке по Сиднейской системе (по результатам зарубежных и отечественных исследований)

Исследование, (страна/край/город)	Год	Пациенты	Роль факторов патогенности <i>H. pylori</i>
Зарубежные работы			
Нидерланды [52]	1995	Проспективное наблюдение за 58 пациентами в течение периода от 10 до 13 лет (в среднем 11,5 года)	Исходно атрофия слизистой желудка средней/тяжелой степени наблюдалась у 33% пациентов с CagA-положительным статусом против 18% пациентов с отрицательным статусом по CagA. Однако, спустя в среднем 11,5 года наблюдения, атрофический гастрит наблюдался у 62% CagA-положительных пациентов против 32% CagA-негативных пациентов. У 6 из 16 пациентов с атрофическим гастритом была выявлена кишечная метаплазия (пятеро из них имели антитела IgG к CagA)
Великобритания [53]	1996	78 пациентов	Антитела к CagA встречались в 63% случаев при атрофическом гастрите (у 24 из 38) против 33% случаев (у 13 из 40) у пациентов без атрофии ($p < 0,02$)
Италия [54]	1998	80 пациентов	У пациентов с положительным CagA-статусом были значительно более высокие показатели атрофии ($p = 0,006$), кишечной метаплазии ($p = 0,01$) и инфильтрации мононуклеарных ($p < 0,001$) и полиморфноядерных ($p = 0,002$) клеток
Финляндия [55]	2000	207 пациентов	Атрофический гастрит был выявлен у 52 (25%) больных из 207. Антитела к <i>H. pylori</i> и антитела к CagA были тесно связаны с атрофическим антральным гастритом, но плохо ассоциированы с атрофическим гастритом тела желудка
Исследование Eurohepygast (14 стран, 19 мед. центров) [56]	2002	267 пациентов	Одновременное присутствие анти-CagA и анти-VacA повышало риск выявления атрофического гастрита среди европейцев (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,26–7,56)
Отечественные работы среди взрослых пациентов			
Ставропольский край [57]	2001	836 пациентов	Развитие более тяжелых атрофических изменений слизистой оболочки желудка у <i>H. pylori</i> -инфицированных пациентов сочеталось с обнаружением в сыворотке крови антител класса IgG к VacA и CagA
Астрахань [58]	2008	Пять групп пациентов (всего 288 человек) с язвенной болезнью ДПК (ЯБДПК), язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), атрофическим гастритом, болезнью резецированного желудка, а также с недостаточностью питания	У больных атрофическим гастритом была выявлена статистически достоверная связь между обнаружением гена CagA методом ПЦР и атрофией слизистой оболочки желудка. Связи с кишечной метаплазией не было выявлено ни в одной из исследуемых групп
Санкт-Петербург [59]	2021	64 пациента 30–60 лет: 46 мужчин, 18 женщин	Наличие факторов патогенности (CagA, VacA) ассоциировано с прогрессированием атрофического процесса, выявлена достоверная прямая средней силы корреляционная связь между наличием факторов патогенности и развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом (коэффициент корреляции (R) = 0,32; $p = 0,009$). При сопоставлении выявления факторов патогенности <i>H. pylori</i> (CagA, VacA) и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка не было получено достоверных различий
Отечественные работы среди детей и молодых взрослых			
Уфа [60]	2010	112 пациентов (5–17 лет) с хроническим гастритом (ХГ), хроническим гастродуоденитом (ХГД), ЯБЖ и ЯБДПК	У детей с ХГД/ХГ при обнаружении гена CagA в СОЖ определяются более выраженные атрофические изменения ($p = 0,046$) и более частое присутствие эрозий СОЖ ($p = 0,02$). При сопоставлении присутствия субтипов VacA s1 и s2 и субтипов <i>m</i> региона гена VacA в геноме <i>H. pylori</i> с присутствием других признаков воспалительного процесса в СОЖ (атрофия, кишечная метаплазия, присутствие лимфоидных фолликулов и эрозий) – связи между генотипом и морфологической картиной СОЖ не найдено
Ростов-на-Дону [61]	2016	96 детей (8–14 лет)	Для группы детей с атрофическими изменениями антрального отдела желудка характерен значимо больший процент <i>H. pylori</i> -положительных пациентов, I серотип <i>H. pylori</i> (CagA(+)) и VacA(+) и превалирование субтипа VacAm1 ($p < 0,005$), а у пациентов без атрофических изменений в СОЖ достоверно чаще определяли VacAm2. Наличие гена DwpA ассоциировано с низким шансом развития атрофии
Ярославль [62]	2017	96 подростков (12–17 лет)	Колонизация слизистой оболочки желудка штаммами <i>H. pylori</i> с генетической структурой, содержащей факторы патогенности UreI, CagA, VacA, BabA, IceA, при хроническом <i>H. pylori</i> -ассоциированном гастрите у детей является фактором усиления и увеличения распространенности воспалительного процесса, появления эндоскопических и морфологических признаков атрофии. Наибольшее влияние на указанные показатели оказывает присутствие в геноме CagA. Выраженность и активность воспаления значительно нарастают при сочетании в геноме <i>H. pylori</i> нескольких факторов патогенности. Присутствие CagA положительно коррелирует с выраженностью признаков атрофии ($R = 0,35$; $p < 0,001$)
Ярославль [45]	2021	128 пациентов; из них 86 подростков: 46 юношей и 40 девушек 12–19 лет и 42 молодых взрослых: 25 мужчин и 17 женщин в возрасте от 19 до 40 лет	Методом ПЦР исследовали следующие факторы патогенности <i>H. pylori</i> : CagA, M, T, H, C, F, E; VacAs1 и VacAs2; IceA, BabA, HpaA, OipA, AlpB, UreB, UreI. В группе пациентов с высокопатогенными штаммами <i>H. pylori</i> атрофия разной степени выраженности в антруме по результатам морфологии встречается всего у 41,7% подростков и 56% взрослых против 15,8% у подростков и 23,5% молодых взрослых группы контроля соответственно

и в работах, где морфологическую оценку проводили по системе OLGA, прослеживается выраженное влияние высокопатогенных штаммов *H. pylori* на повышение частоты развития атрофического гастрита, более выраженной атрофии и наличия кишечной метаплазии.

Заключение

Представленный анализ демонстрирует связь факторов патогенности *H. pylori* с риском развития

preneоластических изменений и рака желудка как в опубликованных исследованиях по оценке серологических маркеров атрофии слизистой оболочки желудка, так и непосредственно при ее морфологической оценке. Выявление факторов патогенности *H. pylori*, таких как CagA и VacA, может быть ценным инструментом при формировании групп риска развития рака желудка с целью последующего наблюдения после эрадикации *H. pylori*. ●

Литература

1. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2022; 94 (2): 283–288.
2. Bordin D., Livzan M. History of chronic gastritis: how our perceptions have changed. World J. Gastroenterol. 2024; 30 (13): 1851–1858.
3. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 8: gutjnl-2022-327745.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (6): 72–93.
5. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024; 166 (4): 605–619.
6. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 260–267.
7. 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 (Basel). 2025; 6 (3): 47.
8. Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С. и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. Терапевтический архив. 2025; 97 (5): 463–470.
9. Chey W.D., Howden C.W., Moss S.F., et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am. J. Gastroenterol. 2024; 119 (9): 1730–1753.
10. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020; 69 (12): 2093–2112.
11. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. Braz. J. Microbiol. 2022; 53 (1): 33–50.
12. Reyes V.E. *Helicobacter pylori* and its role in gastric cancer. Microorganisms. 2023; 11 (5): 1312.
13. Salvatori S., Marafini I., Laudisi F., et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: pathogenetic mechanisms. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (3): 2895.
14. Baj J., Forma A., Sitarz M., et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. Cells. 2021; 10 (1): 27.
15. Cover T.L., Lacy D.B., Ohi M.D. The *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion system. Trends. Microbiol. 2020; 28 (8): 682–695.
16. Bridge D.R., Merrell D.S. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. Gut Microbes. 2013; 4 (2): 101–117.
17. Sokolova O., Naumann M. NF- κ B signaling in gastric cancer. Toxins (Basel). 2017; 9 (4): 119.
18. Alipour M. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. J. Gastrointest. Cancer. 2021; 52 (1): 23–30.
19. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Nat. Rev. Microbiol. 2005; 3 (4): 320–332.
20. Keikha M., Ali-Hassanzadeh M., Karbalaee M. Association of *Helicobacter pylori* VacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020; 20 (1): 266.
21. Basso D., Zambon C.F., Letley D.P., et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* CagA and VacA gene polymorphisms. Gastroenterology. 2008; 135 (1): 91–99.
22. Sheikh A.F., Yadyad M.J., Goodarzi H., et al. CagA and vacA allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders. Microb. Pathog. 2018; 122: 144–150.

23. Park J.Y., Forman D., Waskito L.A., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2018; 10 (4): 163.
24. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H., et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res*. 1995; 55 (10): 2111–2115.
25. Naing C., Aung H.H., Aye S.N., et al. CagA toxin and risk of *Helicobacter pylori*-infected gastric phenotype: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2024; 19 (8): e0307172.
26. El Hafa F., Wang T., Ndifor V.M., Jin G. Association between *Helicobacter pylori* antibodies determined by multiplex serology and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2022; 27 (3): e12881.
27. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 25 (12): 1431–1441.
28. Shiota S., Matsunari O., Watada M., Yamaoka Y. Serum *Helicobacter pylori* CagA antibody as a biomarker for gastric cancer in east-Asian countries. *Future Microbiol*. 2010; 5 (12): 1885–1893.
29. Tateishi M., Hamada G.S., Nishimoto I.N., et al. Ethnic difference in serology of *Helicobacter pylori* CagA between Japanese and non-Japanese Brazilians for non-cardia gastric cancer. *Cancer Sci*. 2003; 94: 64–69.
30. Suzuki G., Cullings H., Fujiwara S., et al. Low-positive antibody titer against *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA) may predict future gastric cancer better than simple seropositivity against *H. pylori* CagA or against *H. pylori*. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2007; 16: 1224–1228.
31. Huang J.Q., Zheng G.F., Sumanac K., et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003; 125 (6): 1636–1644.
32. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность CagA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив*. 2007; 79 (2): 15–18.
33. Цуканов В.В., Буторин Н.Н., Маады А.С. и др. Особенности взаимосвязи атрофического гастрита и рака желудка у населения регионов Восточной Сибири. *Клиническая медицина*. 2011; 89 (4): 41–45.
34. Перфилова К.М., Шутова И.В., Неумоина Н.В. и др. Распространенность различных вариантов генотипов *Helicobacter pylori* в семьях больных хеликобактер-ассоциированными заболеваниями. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2019; 12: 66–70.
35. Webb P.M., Crabtree J.E., Forman D. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study. *Gastroenterology*. 1999; 116 (2): 269–276.
36. Bornschein J., Selgrad M., Wex T., et al. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 10.
37. Налетов А.В. Секреторная функция желудка у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки при инфицировании вирулентными штаммами *Helicobacter pylori*. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015; 22 (219): 56–59.
38. Muhsen K., Sinnreich R., Merom D., et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9 (1): e024689.
39. Herrero R., Heise K., Acevedo J., et al. Regional variations in *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0237515.
40. Maruta L.M., Furukawa A., Seidler H.B.K., et al. Validation of the ABC method for gastric cancer risk stratification across *Helicobacter pylori* infections with diverse CagA status and subtypes in Brazil. *Cancer Med*. 2025; 14 (13): e71016.
41. Vikhireva O., Pajak A., Broda G., et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur. Heart J*. 2014; 35 (9): 571–517.
42. Курилович С.А., Решетников О.В., Кротов С.А. и др. Синдром диспепсии: от изучения эпидемиологии к канцерпревенции. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26 (4): 74–79.
43. Белковец А.В. Персонализированная оценка рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2018.
44. Белковец А.В. Анализ серологической диагностики функционального состояния слизистой желудка в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-serologicheskoy-diagnostiki-funktsionalnogo-sostoyaniya-sлизистой-zheludka-v-klinicheskoy-praktike>.
45. Манякина О.М. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста: дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2020.
46. Qiao Z., Wang E., Bao B., et al. Association of *Helicobacter pylori* CagA seropositivity with gastric precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2024; 36 (6): 687–694.
47. Niu C., Song Y., Chen Y., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori*, gastric precancerous lesions and gastric cancer: a multicenter, population-based cross-sectional study in Nanjing. *BMC Infect. Dis*. 2025; 25 (1): 766.
48. Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M., Carneiro F., et al. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch*. 2013; 463 (3): 391–399.

49. Almeida N., Donato M.M., Romãozinho J.M., et al. Correlation of *Helicobacter pylori* genotypes with gastric histopathology in the central region of a South-European country. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60 (1): 74–85.
50. Sharma R.P., Miftahussurur M., Shrestha P.K., et al. Nepalese *Helicobacter pylori* genotypes reflects a geographical diversity than a true virulence factor. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017; 18 (10): 2637–2641.
51. Liu W., Kong W., Hui W., et al. Characteristics of different types of *Helicobacter pylori*: new evidence from non-amplified white light endoscopy. *Front. Microbiol.* 2023; 13: 999564.
52. Kuipers E.J., Pérez-Pérez G.I., Meuwissen S.G., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the CagA status. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87 (23): 1777–1780.
53. Beales I.L., Crabtree J.E., Scunes D., et al. Antibodies to CagA protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 8 (7): 645–649.
54. Sozzi M., Valentini M., Figura N., et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (3): 375–379.
55. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut.* 2000; 46 (4): 460–463.
56. Eurohepygast Study Group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. *Gut.* 2002; 50 (6): 779–785.
57. Чуков С.З. Клинико-морфологические параллели в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2001.
58. Камнева Н.В. Клинико-диагностическое значение фактора патогенности CAGA гена *Helicobacter pylori* при заболеваниях гастродуоденальной зоны, включая болезнь резецированного желудка: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Астрахань, 2008.
59. Пегашева И.Л. Влияние факторов патогенности инфекции *Helicobacter pylori* (CagA, VacA) на развитие предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом: дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2021.
60. Нижевич А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2010.
61. Дудникова Э.В., Гилис Э.В., Зазьян А.В. и др. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* CAGA, VacA, DupA на формирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. *Медицинский вестник Юга России.* 2016; 2: 51–53.
62. Спивак Е.М., Левит Р.М., Кузьмина Г.В., Деменчук М.Ю. Влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта детей с хроническим гастритом. *Бактериология.* 2017; 2 (4): 25–29.

The Relationship Between *Helicobacter pylori* Virulence Factors and the Development of Preneoplastic Lesions and Gastric Cancer

E.S. Kuznetsova¹, K.A. Nikolskaya, PhD^{1, 2}, 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: Elena S. Kuznetsova, dietolog.elenakuznetsova@yandex.ru

Helicobacter pylori infection affects approximately half the world's population, always leading to the development of chronic gastritis, which can lead to ulcers and gastric cancer. Although gastric cancer develops in only 1–2% of infected individuals, 90% of cases of adenocarcinoma are caused by long-term *H. pylori* gastritis. The risk of developing cancer is influenced by host characteristics, environmental factors, and lifestyle, as well as the specific *H. pylori* strain. A number of *H. pylori* virulence factors have been described that contribute to a more pronounced inflammatory response of the gastric mucosa, as well as the development and progression of precancerous lesions. Among the most studied and significant *H. pylori* virulence factors are CagA (a cytotoxin-associated gene) and VacA (vacuolating cytotoxin). This review presents data from studies evaluating the association between *H. pylori* virulence factors and the development of preneoplastic lesions and gastric cancer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, gastric cancer, *H. pylori* virulence factors, CagA, VacA, biopsy according to the OLGA system, Gastropanel, atrophic gastritis



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ОСЕННИЙ СЕЗОН



21–22
АПРЕЛЯ
2026

Место проведения

Москва, пр-кт Академика Сахарова, д. 12,
Аналитический центр при Правительстве РФ



Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru

 МЕДФОРУМ



Вариантный синдром первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение как повод для дискуссии о единстве и двойственности аутоиммунной патологии печени

А.В. Анисонян, к.м.н., Е.А. Соколова, Е.С. Сбикина к.м.н.,
Е.В. Винницкая, д.м.н., проф., Т.Ю. Хайменова, к.м.н.,
Ю.Г. Сандлер, к.м.н., С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Анисонян А.В., Соколова Е.А., Сбикина Е.С. и др. Вариантный синдром первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение как повод для дискуссии о единстве и двойственности аутоиммунной патологии печени. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 136–143.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-136-143

Аутоиммунные заболевания печени включают нозологии с преимущественным поражением гепатоцитов (аутоиммунный гепатит, АИГ) или желчных протоков (первичный билиарный холангит, ПБХ). Отдельную категорию составляют вариантные синдромы с сочетанием признаков нескольких заболеваний. АИГ – хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к фиброзу, тогда как первичный ПБХ характеризуется деструкцией мелких желчных протоков с развитием холестаза. При сочетании признаков АИГ и ПБХ рекомендована терминология, отражающая доминирующий компонент (например, ПБХ с признаками АИГ), что обеспечивает более точную клиническую характеристику согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени. В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой с вариантным синдромом ПБХ с признаками АИГ: от момента первичного выявления биохимических нарушений до верификации диагноза прошло более двух лет. В течение этого периода отмечалась недостаточная эффективность монотерапии урсодезоксихолевой кислотой, что способствовало прогрессированию фиброза до стадии F2. Верификация диагноза стала возможной лишь после комплексного иммунологического и морфологического обследований, подтвердивших наличие признаков обоих заболеваний. Ключевой вывод из данного наблюдения заключается в критической важности проведения углубленного обследования при первичном выявлении синдромов цитолиза и холестаза для установления их этиологии. Как демонстрирует представленный случай, именно точное определение природы патологического процесса является неотъемлемым условием для назначения адекватной терапии. В данном случае это позволило своевременно инициировать иммуносупрессивную терапию, что в итоге привело к достижению стойкой биохимической и гистологической ремиссии с документированным регрессом фиброза до стадии F1.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, вариантный синдром



Ведение

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) представляют собой группу иммуноопосредованных нарушений структуры и функции гепатоцитов и желчных протоков. В основе их классификации лежит преимущественная мишень аутоагрессии: выделяют нозологии с преобладанием гепатоцеллюлярного поражения (аутоиммунный гепатит) и с преобладанием холангиоцеллюлярного поражения (первичный билиарный холангит, ПБХ, и первичный склерозирующий холангит, ПСХ). В отдельную категорию можно вынести варианты синдромы, при которых у пациента одновременно или последовательно выявлены черты двух и более АИЗП [1].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся гетерогенностью клинико-лабораторных и морфологических проявлений, в основе которого лежат механизмы аутоагрессии; без лечения приводит к формированию выраженного фиброза и цирроза печени [2].

Первичный билиарный холангит – хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, протекающее с деструкцией мелких желчных протоков, характерной чертой является синдром холестаза [3–5].

Сочетание признаков АИГ и ПБХ у одного пациента относят к особым формам АИЗП; их вклад в клиническую картину может быть равнозначным, либо может доминировать один из компонентов, что создает значительную вариабельность в течении болезни. Вопрос о последовательности манифестации компонентов особых форм АИЗП остается дискуссионным [3], терминология и номенклатура окончательно не стандартизированы: в русскоязычной медицинской литературе часто традиционно используется понятие «аутоиммунный перекрест», в этом случае в диагнозе перечисляются два (или три) имеющих у пациента АИЗП, например, «синдром аутоиммунного перекреста: АИГ/ПБХ». Однако эта формулировка не дает представления о том, какое заболевание преобладает в конкретном случае; поэтому еще в 2015 г. Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) было рекомендовано обозначать варианты формы по основному заболеванию, доминирующему в клинической картине, с дополнением, указывающим на признаки второго АИЗП. Это более точно отражает суть происходящего патологического процесса, например, в случае сочетания выраженного холестатического синдрома с низкой или умеренной активностью гепатита рекомендовано формулировать диагноз как «ПБХ с признаками АИГ» [6].

Всем пациентам с подозрением на вариантную форму ПБХ рекомендуется выполнение пункционной биопсии печени (при отсутствии противопоказаний) [3–5]. В дальнейшем диагностика вариантной формы проводится с применением так называемых Парижских критериев, которые одобрены Европейской ассоциацией по изучению болезней печени и российскими экспертами [3]; тем не менее ввиду сложности патогенеза и отсутствия стандартизированного подхода чувствительность и специфичность критериев требует пересмотра [7]. При выявлении признаков АИГ в дополнение к стандартно-

му лечению ПБХ препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) требуется назначение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [3, 6].

Клинический случай

В качестве иллюстрации сложности ведения пациентов с аутоиммунным вариантным синдромом может служить клиническое наблюдение пациентки Л. с дебютом заболевания в возрасте 45 лет, которая предъявляла жалобы на зуд кожи, горечь во рту, периодическую тошноту. Пациентка была проинформирована о целях исследования и дала согласие на публикацию данных истории болезни в обезличенном виде; осмотр, обследование и лечение проведены согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.

Анамнез жизни

Пациент – женщина 47 лет, преподаватель, профессиональные вредные факторы отсутствуют, вредные привычки отрицает. Семейный анамнез не отягощен, лекарственные препараты не принимает.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 45-летнего возраста, когда на фоне полного здоровья впервые отметила появление периодического кожного зуда в области ладоней, голеней и стоп: предпринимались попытки терапии блокаторами гистаминовых H_1 -рецепторов (лоратадин) и эмолентами с незначительным эффектом. Спустя год стала отмечать горечь во рту по утрам, периодически тошноту без четкой связи с приемом пищи.

В 2019 г. пациентка впервые амбулаторно обратилась за медицинской помощью к гастроэнтерологу для обследования, по результатам которого получены следующие результаты: в клиническом анализе крови отклонений не отмечалось; в биохимическом анализе крови аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) превышала верхнюю границу нормы (ВГН) в 5 раз, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) – в 4,5 раза; отмечался лабораторный синдром холестаза с повышением гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 7 ВГН, щелочной фосфатазы (ЩФ) до 3 ВГН, гиперхолестеринемия. Основные результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

Пациентка наблюдалась у гастроэнтеролога амбулаторно: состояние расценивалось как хронический гепатит неуточненной этиологии; неоднократно проводились курсы гепатопротективной терапии препаратами адemetионина и эссенциальных фосфолипидов с незначительным клиническим эффектом в виде уменьшения тошноты и периодического снижения интенсивности кожного зуда; лабораторные изменения сохранялись (табл. 1).

В ноябре 2020 г. пациентке впервые выполнен анализ крови на антимитохондриальные аутоантитела (АМА-M2), которые были выявлены в повышенном титре, на основании чего (в сочетании с синдромом холестаза) был впервые установлен диагноз ПБХ. К терапии была добавлена УДХК в дозе 1000 мг в сутки: в течение трех недель был достигнут клинический ответ в виде улучшения общего состояния и значительного снижения интенсивности кожного зуда. Тем не менее спустя шесть



Таблица 1. Результаты лабораторных тестов

Показатель	Дата	01.02.2019	03.03.2020	13.11.2020	07.05.2021	20.09.2021	14.10.2021	17.01.2022	30.03.2023	10.10.24	18.01.25	19.06.25
АЛТ	180	157	209	191	145	120	28	31	29	27	25	
АСТ	154	162	187	169	126	88	30	32	30	30	32	
ГГТП	380	440	630	580	338	280	53	49	40	34	34	
ЩФ	350	464	412	312	510	241	110	87	109	98	89	
Билирубин	19	16	21	23	40	24	18	15	20	18	20	
Креатинин	67	59	70	71	64	70	71	65	62	70	58	
Глюкоза	5,3	4,7	5,2	4,9	4,4	4,4	5,5	5,7	5,3	4,9	4,7	
Холестерин	6,7	6,9	6,0	5,4	5,8	6,0	5,6	4,8	4,9	5,4	5,5	
Альбумин	40	44	39	46	41	39	36	39	40	41	38	
АМА-M2 (норма – 1–10)	–	–	34	–	16	–	–	–	–	–	–	
aSMA (норма – менее 1/40)	–	–	–	–	1/80	–	–	–	–	–	–	
ANA (HEp-2) (норма – менее 1/160)	–	–	–	–	1/640 AC-21	–	–	–	–	–	–	
Ig G (норма – 6,51–16,60 г/л)	–	–	–	–	18,2	15,8	–	–	13,4	11,2	10,2	
Ig M (норма – 0,46–3,04 г/л)	–	–	–	–	3,9	3,0	–	–	1,41	2,3	2,2	
aHCV, Hbs-Ag, aHAV IgM, РНК HEV	отр	–	–	–	отр	–	–	–	отр	отр	отр	
МНО*	1,2	–	–	–	1,1	1,3	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	
Гемоглобин (норма – 130–160 г/л)	129	130	121	122	136	124	116	120	122	134	136	
Лейкоциты (норма – 4,00–9,00 × 10 ⁹ /л)	4,2	4,6	3,9	3,3	5,7	5,0	3,3	4,0	4,7	4,4	5,2	
Тромбоциты (норма – 180–320 × 10 ³ /мкл)	189	221	236	199	257	231	189	204	228	223	259	
СОЭ** (норма – 0–30 мм/ч)	5	9	10	11	8	16	15	9	14	9	11	
Наблюдение с диагнозом «хронический гепатит неуточненной этиологии»	Впервые установлен диагноз «ПБХ»	На фоне терапии УДХК – спустя шесть месяцев динамика минимальна	Первая госпитализация: установлен диагноз «вариантный синдром»	На фоне ИСТ – спустя две недели	На фоне ИСТ – стойкая биохимическая ремиссия	Вторая госпитализация: оценка гистологической ремиссии	Метипред отменен	Азатиоприн отменен	Сохраняется стойкая биохимическая ремиссия			

* Международное нормализованное отношение;

** Скорость оседания эритроцитов.



месяцев терапии лабораторно положительная динамика оставалась минимальной: трансаминазы снизились с 5–6 до 5,6 ВГН, ГГТП – с 7 до 6 ВГН, ЩФ – с 3,5 до 2,5 ВГН (табл. 1).

Первая госпитализация

20 сентября 2021 г. пациентка впервые поступила в отделение заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова. На момент поступления предъявляла жалобы на общую слабость и выраженный кожный зуд.

При осмотре, проведенном согласно правилам пропедевтики внутренних болезней, в объективном статусе клинически значимых особенностей выявлено не было: состояние средней степени тяжести, сознание ясное; нормостенический тип телосложения, вес 65 кг, индекс массы тела 23,4; кожа и склеры обычной окраски; при аускультации определялось везикулярное дыхание без хрипов с частотой 16 дыхательных движений в минуту; тоны сердца ритмичные с частотой 68 в минуту, шумы не определялись. Артериальное давление – 110 и 70 мм рт. ст.; живот при пальпации мягкий, безболезненный, не увеличен в объеме; печень и селезенка не выступали из-под края реберной дуги; стул и диурез в норме.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) от 22.09.2021 г. патологии выявлено не было; по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ) от 21.09.2021 г. отмечено наличие диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

С целью дифференциальной диагностики с учетом холестатического синдрома проведена магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) – структурной патологии не выявлено, что позволило исключить ПСХ крупных желчных протоков.

Для уточнения стадии фиброза и степени стеатоза выполнена фиброэластометрия: эластичность печени составила 11,7 кПа, что соответствует стадии фиброза F3 по шкале METAVIR, стеатоз отсутствовал (S0).

В клиническом анализе крови все показатели находились в пределах референсных значений; в биохимическом анализе сохранялся умеренный цитолитический синдром с повышением АЛТ и АСТ до 4 ВГН; синдром холестаза с повышением ЩФ до 4 ВГН, ГГТП до 6 ВГН; обращало на себя внимание повышение уровня общего билирубина до 40 мкмоль/л (преимущественно за счет непрямой фракции); белково-синтетическая функция печени была сохранена (альбумин – 41 г/л). В ходе обследования исключены вирусные гепатиты серологически и методом ПЦР (табл. 1).

При иммунологическом обследовании выявлены антимитохондриальные аутоантитела (АМА-M2) в диагностическом титре, которые при наличии холестаза рассматриваются как патогномоничные для ПБХ, что позволило подтвердить поставленный ранее диагноз [4]. Кроме этого, повышение иммуноглобулина (Ig) G до 18,2 г/л, выявление антинуклеарного фактора (АНФ или ANA) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) в высоком титре 1/640, наличие антигладкомышечных аутоантител (aSMA) в диагностически значимом титре 1/80 в комплексе с отсутствием достаточного

лабораторного ответа на терапию УДХК позволили заподозрить наличие у больной АИГ. Согласно российским и зарубежным рекомендациям для верификации диагноза необходимо проведение морфологического исследования печени [2, 3]. Противопоказаний к данной процедуре не было, пациентка дала информированное согласие; проведена тонкоигольная пункционная биопсия печени, получен столбик ткани длиной 20 мм.

По результатам гистологического исследования биоптата печени были выявлены как характерные черты ПБХ (деструкция мелких желчных протоков), так и признаки АИГ (ступенчатые некрозы, эмperiополез и лимфоцитарные розетки); заключение морфолога: «Аутоиммунный гепатит умеренной степени активности. Первичный билиарный холангит». Стадия фиброза соответствовала F2 по шкале METAVIR. Индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell – 9. Морфологическая картина ткани печени представлена на рис. 1 и 2.

Таким образом, в соответствии с Парижскими критериями диагноза вариантного синдрома (табл. 2): у пациентки определяются три критерия ПБХ (ЩФ повышена до 510, что составляет более 2 ВГН, выявлены АМА-M2, морфологические признаки негнойного деструктивного

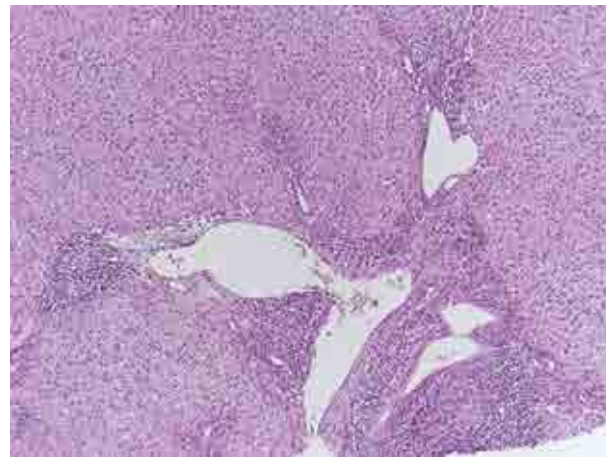


Рис. 1. Портальный и перипортальный гепатит аутоиммунной этиологии. Увеличение $\times 120$

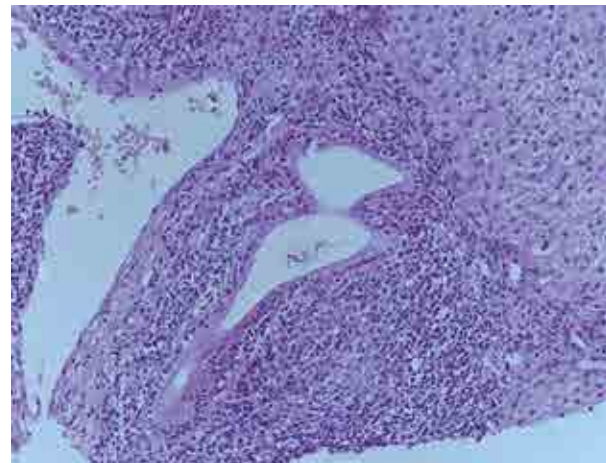


Рис. 2. Деструкция желчных протоков и формирование эпителиоидноклеточных гранул. Увеличение $\times 300$



Таблица 2. Критерии вариантного синдрома ПБХ с признаками АИГ

ПБХ	■ ЩФ ≥ 2 ВГН ■ Обнаружение аутоантител AMA-M2, или sp-100, или gp-210 ■ Данные биопсии печени: гистологические признаки негнойного деструктивного холангита и разрушения междольковых желчных протоков
АИГ	■ АЛТ ≥ 5 ВГН ■ IgG ≥ 2 ВГН или обнаружение anti-SMA ■ Данные биопсии печени: умеренное или тяжелое перипортальное/перисептальное воспаление, ступенчатые некрозы, лимфоцитарные розетки

Примечание. Для варианта ПБХ/АИГ необходимо наличие минимум двух из трех ключевых критериев для каждого заболевания.

холангита) и два критерия АИГ (выявлены aSMA в титре 1/80, ступенчатые некрозы и лимфоцитарные розетки в биоптате печени).

Установлен диагноз «первичный билиарный холангит, АМА-позитивный, с признаками АИГ, умеренной гистологической активности».

С 1 октября 2021 г. начата ИСТ – метилпреднизолон в дозе 0,7 мг/кг массы тела (48 мг) с постепенным снижением до 4 мг в неделю; прием УДХК продолжен в дозе 15 мг/кг массы тела (1000 мг). Через две недели был достигнут клинический ответ в виде купирования кожного зуда; лабораторно также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения показателей цитолиза и холестаза: АЛТ снизилась с 4 до 3 ВГН, АСТ – с 4 до 2 ВГН, ГГТП – с 6 до 5 ВГН, ЩФ – с 4 до 2 ВГН; отмечена нормализация уровня IgG. После контрольной оценки лабораторных проб согласно рекомендациям к терапии был добавлен азатиоприн 100 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы метилпреднизолона до минимальной. На фоне поддерживающей терапии (метилпреднизолон 8 мг + азатиоприн 100 мг) кожный зуд отсутствовал, достигнута стойкая биохимическая ремиссия, которая сохранялась в течение трех лет (табл. 1).

Вторая госпитализация

10 октября 2024 г. (через три года после первой госпитализации) пациентка была повторно госпитализирована в отделение заболеваний печени для определения дальнейшей тактики; ключевым моментом в решении вопроса о пролонгации или отмене ИСТ является оценка гистологической активности, для чего была проведена повторная биопсия печени. На момент госпитализации пациентка получала поддерживающую терапию: метилпреднизолон – 4 мг, азатиоприн – 50 мг, УДХК – 1000 мг в сутки.

В объективном статусе при поступлении клинически значимых особенностей выявлено не было; ЭГДС – без патологии; по данным УЗИ органов брюшной полости отмечалось наличие диффузных изменений печени и поджелудочной железы без динамики по сравнению с предыдущими исследованиями.

По данным фиброэластометрии печени эластичность печени составляла 6,9 кПа, что соответствует стадии фиброза F1. С учетом длительной ИСТ пациентке была выполнена денситометрия, по результатам которой выявлена остеопения шейки бедренной кости и остеопороз

роз поясничного отдела позвоночника; эндокринологом назначено лечение препаратами алендроновой кислоты и витамином D с положительным эффектом.

В коагулограмме, клиническом и биохимическом анализе крови – без отклонений; сохранялся нормальный уровень IgG (табл. 1).

Для решения вопроса об отмене ИСТ требовалось проведение контрольной биопсии печени, так как отсутствие активности лабораторно не позволяет достоверно судить о наличии гистологической ремиссии. Противопоказаний к процедуре не было, пациентка дала информированное согласие; проведена тонкоигльная пункционная биопсия печени, получен столбик ткани длиной 18 мм. По результатам исследования морфолога: «Аутоиммунный гепатит низкой степени активности. Первичный билиарный холангит. При сравнении с препаратами от 2021 г. наблюдается положительная динамика, которая заключается в снижении активности портального воспаления, отсутствии ступенчатых некрозов. ИГА по Knodell – 4». Полная отмена ИСТ при АИГ показана при снижении ИГА до 3 баллов и менее. В данном клиническом случае с учетом достаточного периода терапии пограничных показателей ИГА и развития нежелательных явлений в виде остеопороза была избрана тактика ступенчатой отмены иммуносупрессии: метилпреднизолон был постепенно отменен, в то время как прием азатиоприна был продолжен на срок шесть месяцев с последующей полной его отменой.

Биохимическая ремиссия сохраняется на всех этапах наблюдения: через три месяца после отмены метилпреднизолона и через восемь месяцев после отмены азатиоприна.

Обсуждение

Настоящее клиническое наблюдение позволяет выделить несколько ключевых аспектов ведения пациентов с АИЗП:

- важность расширенного диагностического поиска при первичном выявлении цитолиза и/или холестаза для своевременного выявления этиологии заболевания;
- роль морфологического исследования печени;
- диагностическая точность фиброэластометрии при АИЗП;
- критерии отмены ИСТ.

В представленном клиническом наблюдении был диагностирован вариантный синдром «ПБХ, АМА-позитивный, с признаками АИГ», назначена адекватная терапия, достигнута стойкая ремиссия заболевания. Однако от момента первичного выявления изменений в биохимических показателях крови до установления окончательного клинического диагноза у данной пациентки прошло более двух лет.

Этот пример наглядно демонстрирует характерную для данной патологии проблему поздней диагностики, что подтверждается нашим собственным опытом ведения пациентов с АИЗП и согласуется с данными литературы. Иллюстрацией может служить исследование, опубликованное в журнале JHEP Reports в 2024 г., в котором про-



анализированы данные 1331 пациента с АИЗП, из них у 83 человек установлен вариантный синдром ПБХ с признаками АИГ. Синхронная диагностика ПБХ и АИГ была зафиксирована лишь у 56 (67%) больных. У остальных 27 (33%) пациентов диагноз устанавливался поэтапно: из них у 22 изначально был верифицирован ПБХ, а у 5 – АИГ. Обращает на себя внимание длительный медианный интервал между первым проявлением болезни и постановкой окончательного диагноза, составивший четыре года (диапазон от семи месяцев до 16 лет) [8]. Это подчеркивает как сложность диагностики и часто позднее распознавание данной формы патологии, так и ее возможный последовательный вариант развития, при котором заболевание может дебютировать как с ПБХ, так и с АИГ, с последующим присоединением признаков второй нозологии.

В представленном клиническом наблюдении в течение полутора лет лечение пациентки в амбулаторных условиях осуществлялось с формулировкой «хронический гепатит неуточненной этиологии» без проведения углубленного обследования для установления генеза заболевания.

Описанная ситуация высвечивает и другую ключевую клиническую проблему: при обнаружении необъяснимого цитолиза требуется проведение расширенного диагностического поиска для установления этиологического фактора. В дифференциальный ряд должны быть включены аутоиммунные процессы, болезни накопления, воздействие гепатотоксичных агентов и другие причины, а не только исключение вирусных гепатитов, как это имело место в описанном случае.

Вместе с тем уже при первом обследовании выявлялся синдром холестаза (как лабораторно – повышение уровня ЩФ до 3 ВГН, так и клинически – в виде кожного зуда), в связи с чем требовалось исключение холестатических заболеваний печени, наиболее частыми из которых являются ПБХ и ПСХ. Поэтому всем пациентам с синдромом холестаза рекомендуется оценивать титры аутоантител АМА-M2, sp-100 и gp-210 и выполнять магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) [9].

Другими возможными причинами холестатического синдрома могут быть лекарственные поражения печени, IgG4-ассоциированный холангит, а также вирусный гепатит: важно помнить о возможном инфицировании вирусами гепатитов А и Е, а также о редких случаях поражения печени вирусами, традиционно не относящимися к гепатотропным (например, цитомегаловирус и др.). Отсутствие необходимых диагностических мероприятий приводит к запоздалой диагностике, неэффективному лечению гепатопротекторными препаратами, многие из которых не имеют достаточной доказательной базы, и прогрессированию фиброза печени.

В данном клиническом примере только спустя полтора года наблюдения пациентке впервые был выполнен анализ крови на антимитохондриальные аутоантитела АМА-M2 и поставлен диагноз «первичный билиарный холангит»; назначена терапия препаратами УДХК, которая является стандартом лечения этого заболевания. Вместе с тем в ходе диагностического процесса осталась

недооцененной значительная активность цитолиза, нетипичная для классического течения ПБХ, и не были исследованы иммунологические показатели, вследствие чего пациентке назначали терапию ПБХ в чистом виде, что, вероятно, способствовало дальнейшему прогрессированию заболевания.

Другим важным моментом является применение стандартизированных критериев (Барселонских, Парижских, Торонтских и др.) для оценки ответа на терапию (табл. 3): характер ответа (положительный или его отсутствие) приобретает роль значимого диагностического инструмента, позволяя косвенно судить о корректности первоначальной диагностической гипотезы.

Так, согласно Парижским критериям I, уровень ЩФ спустя 12 месяцев терапии должен составлять менее 3 ВГН; с учетом Парижских критериев II требуется снижение ЩФ ниже 1,5 ВГН. В представленном клиническом наблюдении динамика ЩФ на фоне лечения была минимальной (спустя шесть месяцев терапии отмечалось снижение ЩФ с 412 до 312), в последующем зафиксирована отрицательная динамика в виде нарастания холестаза (повышение ЩФ до 510, то есть до 4 ВГН); снижение маркеров цитолиза также было недостаточным.

Отсутствие адекватного ответа на терапию УДХК в сочетании с персистирующей гиперактивностью цитолитических ферментов указывало на вероятность вариантного синдрома ПБХ с признаками АИГ. Окончательный диагноз был установлен только в сентябре 2021 г. при обращении в наше учреждение – спустя более двух лет с момента первичного выявления биохимических маркеров воспаления и холестаза.

Пациентке было проведено углубленное иммунологическое обследование: выявлены антитела к гладкой мускулатуре (aSMA) в диагностически значимом титре, а также повышение IgG, который является важным маркером АИГ и входит в диагностические критерии вариантного синдрома; для установления диагноза необходимо наличие как минимум двух ключевых критериев для каждого заболевания (табл. 2).

Несмотря на формальное соответствие показателей анализов и исследований пациентки диагностическим критериям АИГ, выявленное с применением неинвазивных методов (повышение трансаминаз до 5 ВГН и наличие aSMA), была проведена гистологическая

Таблица 3. Критерии неэффективности терапии УДХК

Критерии	Время оценки (месяцев от начала терапии)	Недостаточный ответ на терапию
Рочестерские	6	ЩФ ≥ 2 ВГН или Mayo score $\geq 4,5$
Парижские I	12	ЩФ ≥ 3 ВГН, или АСТ ≥ 2 ВГН, или билирубин > 1 мг/дл (17 мкмоль/л)
Парижские II	12	ЩФ $\geq 1,5$ ВГН, или АСТ $\geq 1,5$ ВГН, или билирубин > 1 мг/дл (17 мкмоль/л)
Барселонские	12	Снижение ЩФ $\leq 40\%$ и ЩФ > 1 ВГН
Роттердамские	12	Билирубин > 1 ВГН и/или альбумин < 1 ВГН
Торонтские	24	ЩФ $> 1,67$ ВГН



верификация диагноза. Ключевыми аргументами в пользу биопсии стали пограничные значения аминотрансфераз, которые в дебюте и на фоне терапии УДХК колебались в диапазоне 4–5 ВГН, а также высокая ответственность назначения иммуносупрессивной терапии.

Морфологическое исследование биоптата при подозрении на АИГ и варианты синдромы ПБХ рекомендовано как зарубежными гайдлайнами, так и отечественными экспертами [2, 3]. С учетом потенциальных рисков длительной иммуносупрессии [10] для инициации ИСТ требуется высокая диагностическая достоверность, что делает недопустимой гипердиагностику. Однако в ряде клинических ситуаций, когда даже при потенциально высокой гистологической активности не достигается диагностический порог по критериям АИГ, немедленное проведение биопсии печени может быть нецелесообразным. В таких случаях предпочтительной является неинвазивная стратегия, предполагающая динамическое наблюдение с возможностью пересмотра вопроса о биопсии при изменении лабораторных показателей и нарастании активности.

Особый научный и клинический интерес представляет роль фиброэластометрии в оценке стадии фиброза печени у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в частности при варианном синдроме ПБХ. Наш многолетний клинический опыт свидетельствует о тенденции к гипердиагностике фиброза при использовании данного метода: как в дебюте заболевания, так и на начальном этапе иммуносупрессивной терапии нередко регистрируются повышенные показатели жесткости печени, которые демонстрируют значительное снижение в динамике. Современные представления о механизмах фиброгенеза и морфологических особенностях печени при АИЗП позволяют предположить, что повышенные значения жесткости обусловлены не только собственно фиброзом, но и активностью аутоиммунного воспаления, даже при уровне трансаминаз, не превышающем 5 ВГН (формально допустимый порог для проведения исследования). Представленный клинический случай наглядно демонстрирует расхождение между данными неинвазивной и морфологической оценки: при показателе жесткости печени 11,7 кПа (F3 по шкале METAVIR) гистологически была верифицирована стадия F2, что подтверждает ограничения применения эластометрии в условиях активного воспаления.

Следует отметить, что результаты опубликованных исследований по этому вопросу отличаются неоднозначностью. Ряд авторов указывает на необходимость корректировки диагностических порогов в сторону повышения для пациентов с ПБХ. В частности, в исследовании С. Corpechot и соавт. оптимальным пороговым значением жесткости печени для диагностики цирроза у пациентов с ПБХ и ПСХ был предложен уровень 17,3 кПа [11]. В то же время результаты недавно проведенного метаанализа 2023 г., включившего 60 исследований, демонстрируют высокую диагностическую точность фиброэластометрии при вариантных синдромах. Вместе с тем авторы метаанализа справедливо отмечают, что ввиду недостаточности данных

вопрос о влиянии уровня АЛТ на различия в диагностической точности между пациентами с АИГ и ПБХ остается открытым [12].

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациенткой продемонстрировало регресс фиброза печени на фоне ИСТ (при первичном обследовании гистологически определялась стадия F2, при контрольном обследовании спустя три года была верифицирована стадия F1), что соответствует современным научным данным, так как возможность обратного развития фиброза печени подтверждена многими авторами [13, 14].

Сохраняется некоторая неопределенность в отношении продолжительности лечения и протоколов прекращения иммуносупрессивной терапии при вариантных синдромах; при классическом АИГ отмена ИСТ рекомендуется при достижении индекса гистологической активности (ИГА) менее 4 баллов [2]. В представленном клиническом случае на основании длительного периода лечения, пограничных значений ИГА и развития нежелательного явления (остеопороза) была избрана индивидуальная тактика: проведена постепенная отмена метилпреднизолона с пролонгацией приема азатиоприна на шесть месяцев с последующей его отменой.

Динамическое наблюдение и лабораторный мониторинг подтвердили эффективность выбранного подхода: биохимические показатели оставались в пределах нормы при контрольном обследовании через три месяца после отмены метилпреднизолона, а также через восемь месяцев и до настоящего времени после полной отмены азатиоприна, что свидетельствует о стойкой биохимической ремиссии.

Следует отметить, что критерии отмены ИСТ при вариантном синдроме ПБХ с признаками АИГ не стандартизированы в связи с гетерогенностью клинических проявлений, при которых могут доминировать признаки либо ПБХ, либо АИГ, либо присутствует их равнозначное сочетание [3]. В условиях отсутствия унифицированных рекомендаций по терапии и ее прекращению при вариантных синдромах представляется целесообразным применение принципов, принятых для АИГ, а именно рассмотрение вопроса об отмене ИСТ через два года лечения при условии достижения гистологической ремиссии.

Заключение

В представленном клиническом случае доминирующим заболеванием являлся ПБХ, что подтверждалось наличием клинко-биохимического холестаза; о значительном вкладе АИГ свидетельствовало быстрое прогрессирование фиброза печени.

Следует отметить, что варианты синдромы характеризуются значительным полиморфизмом клинических, лабораторных и гистологических признаков. В научном сообществе продолжается дискуссия относительно нозологического статуса перекрестных синдромов: рассматривать ли их как самостоятельные нозологические единицы или как переходные формы между отдельными АИЗП.

Актуальность проблемы подчеркивается ростом распространенности аутоиммунных перекрестных синдромов



среди лиц молодого и среднего возраста, их агрессивным течением с быстрым развитием фиброза и цирроза печени, а также отсутствием унифицированных подходов к диагностике и терапии. Все вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего углубленного изучения данной категории заболеваний. ●

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

*Работа выполнена в рамках НИР ДЗМ.
Регистрационный номер НИОКТР: 123040700014-4.*

Литература

1. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021; 70 (10): 1989–2003.
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. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol*. 2017; 67 (1): 145–172.
4. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2019; 69 (1): 394–419.
5. You H., Ma X., Efe C., et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol. Int*. 2022; 16 (1): 1–23.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatology*. 2015; 63 (4): 971–1004.
7. Wang Q., Selmi C., Zhou X., et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J. Autoimmun*. 2013; 41: 140–145.
8. Stoelinga A., Biewenga M., Drenth J., et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Reports*. 2024; 6 (7): 1–11.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (2): 41–57.
10. Brand F.F., Veen K.S., Lissenberg-Witte B.I., et al. Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2019; 50: 1120–1126.
11. Corpechot C., Naggar A., Poujol-Robert A., et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006; 43: 1118–1124.
12. Chen H., Shen Y., Wu S.D., et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2023; 29 (39): 5503–5525.
13. Valera J.M., Smok G., Márquez S. Regresión histológica de la fibrosis hepática con tratamiento inmunosupresor en hepatitis autoimmune [Histological regression of liver fibrosis with immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis]. *Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 34 (1): 10–15.
14. Caligiuri A., Gentilini A., Pastore M., et al. Cellular and molecular mechanisms underlying liver fibrosis regression. *Cells*. 2021; 10 (10): 2759.

PBC Variant with Features of AIH: a Case Report Prompting Discussion on the Duality and Unity of Autoimmune Liver Disease

A.V. Anisovyan, PhD, E.A. Sokolova, E.S. Sbukina PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof., T.Yu. Khaimenova, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Anastasia V. Anisovyan, Anastasiya7651@yandex.ru

Autoimmune hepatitis (AIH) and primary biliary cholangitis (PBC) are immune-mediated liver diseases with different target cells – hepatocytes and cholangiocytes respectively. Variant syndromes are characterized by a combination of clinical, laboratory, and morphological features of both diseases, which creates significant diagnostic challenges. We present a case of variant syndrome «primary biliary cholangitis with features of autoimmune hepatitis». The diagnostic process spanned over two years from the initial detection of liver biochemistry abnormalities. During this period, ursodeoxycholic acid monotherapy proved insufficient, with disease progression to fibrosis stage F2 documented. Definitive diagnosis required comprehensive immunological and histological evaluation, which confirmed features of both diseases. This case highlights the critical importance of thorough investigation upon detecting liver enzyme abnormalities to determine their underlying etiology. Precise characterization of the pathological process is essential for selecting appropriate treatment. In this patient, establishing the correct diagnosis enabled timely immunosuppressive therapy, resulting in sustained biochemical and histological remission with regression of fibrosis to stage F1.

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, variant syndrome



¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

³ Российский
университет
медицины, Москва

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: вопросы, которые задают пациенты и врачи

М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН¹, О.В. Гаус, д.м.н., проф.¹,
К.А. Мартиросян¹, С.И. Мозговой, д.м.н., проф.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{2, 3, 4}

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

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В., Мартиросян К.А. и др. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: вопросы, которые задают пациенты и врачи. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 144–152.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-144-152

В статье рассматриваются актуальные вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с позиций современной доказательной медицины. Подробно обсуждаются ключевые вопросы, которые задают пациенты и врачи в клинической практике: влияние массы тела и образа жизни на течение болезни, место антацидов, ингибиторов протонной помпы и прокинетиков в терапии ГЭРБ, показания к хирургическому лечению, принципы терапии неэрозивной и эрозивной форм заболевания, а также особенности ведения пациентов с внепищеводными проявлениями. Особое внимание уделено комбинированной терапии с применением эзофагопротектора, обеспечивающего механическую защиту слизистой оболочки гортани и пищевода благодаря повышению интенсивности восстановления ее структуры и нормализации барьерной функции. Представлены клинические ситуации, отражающие трудности, с которыми сталкивается врач при курации пациентов с ГЭРБ, и практические алгоритмы для принятия решений в сложных случаях.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, внепищеводные проявления ГЭРБ, ларингофарингеальный рефлюкс, ингибиторы протонной помпы, 24–48-часовая рН-импедансометрия, эзофагопротектор

Введение

Согласно современным представлениям, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое заболевание, характеризующееся первичными нарушениями моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Состав рефлюксата может быть как желудочным, так и смешанным, включая дуоденальное содержимое при сопутствующем дуоденогастральном рефлюксе [1].

ГЭРБ является наиболее распространенным кислотозависимым заболеванием пищеварительной системы, связанным со снижением качества жизни пациентов и с риском развития таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта (ПБ) и ассоциированная с ним аденокарцинома пищевода [2]. По данным отечественных эпидемиологических исследований, в том числе метаанализа, включившего 34 192 пациента, обобщенная распространенность симптомов ГЭРБ (изжога и/или регургитация один раз в неделю и чаще) составляет 25,6% среди посетителей амбулаторных ме-



дицинских учреждений (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 17,913–34,147) [3]. ГЭРБ имеет как классические пищеводные симптомы и синдромы, так и ряд внепищеводных проявлений, что создает определенные трудности при диагностике и терапии пациентов [1, 4, 5]. В настоящей публикации рассматриваются наиболее часто встречающиеся вопросы, возникающие как у пациентов, так и у врачей в процессе курации больных, через призму клинических примеров.

Клиническое наблюдение 1

Пациент, 50 лет, с 12-летним анамнезом изжоги, ощущением кислоты во рту. Не реже раза в год проходит эндоскопическое обследование верхних отделов пищеварительного тракта, при этом дважды за период наблюдения был диагностирован эрозивный эзофагит степени А, однократно – степени В по Лос-Анджелесской классификации. Пациент принимает антацидные препараты 1–2 раза в неделю, а также ингибиторы протонной помпы (ИПП) – омепразол, эзомепразол, рабепразол курсами от двух недель до трех месяцев.

Вопрос пациента 1. У меня была изжога при весе на 10 кг меньше нынешнего. Почему каждый раз врачи говорят о необходимости снижения веса? (Вес в настоящее время 121 кг при росте 175 см, индекс массы тела – 39,5.)

Ожирение является независимым фактором риска развития ГЭРБ и более тяжелого ее течения с высокой вероятностью формирования эрозивной формы заболевания и ПБ [6–8]. К ведущим механизмам развития ГЭРБ при ожирении относят как механический фактор, определяющий повышение внутрибрюшного и интрагастрального давления, так и прежде всего гормональную активность висцеральной жировой ткани с изменением выработки адипокинов и системным воспалением, что ассоциировано не только с усугублением имеющихся моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и со снижением резистентности слизистой оболочки пищевода к воздействию агрессивных молекул рефлюксата [6, 9].

Вопрос пациента 2. Научился справляться с симптомами с помощью антацидов (на фоне приема ИПП потребность в приеме антацидов не чаще двух раз в неделю). Почему необходимо увеличить дозу антисекреторных средств?

В соответствии с клиническими рекомендациями ИПП являются препаратами выбора и должны быть назначены всем пациентам независимо от формы заболевания, в то время как доза и продолжительность терапии определяются тяжестью структурных изменений со стороны слизистой оболочки пищевода. Антацидные препараты носят вспомогательный характер и обеспечивают краткосрочное купирование симптомов, не влияя на заживление эрозий и риск формирования осложнений [1].

Вопрос пациента 3. Насколько эффективно и безопасно оперативное лечение ГЭРБ?

Согласно Российскому консенсусу по стандартизации показаний к хирургическому лечению ГЭРБ, при правильном отборе и обследовании пациентов результаты хирургического и медикаментозного лечения сопоставимы. Хирургическое лечение должно проводиться в специализированном стационаре только после обследования, подтвердившего диагноз ГЭРБ [10].

Пациенту проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (на фоне приема эзомепразола 20 мг за 30 минут до завтрака): выявлен рефлюкс-эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации, дуоденогастральный рефлюкс; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: ультразвуковые признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе.

Вопрос врача 1. ИПП не обеспечивают полного контроля над симптомами и течением эзофагита. Нужны ли дополнительные обследования?

Следует отметить, что исследование проводили на фоне антисекреторной терапии. Вероятно, обнаружение при ЭГДС эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации не отражает истинной выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода в условиях без приема ИПП. Ранее при ЭГДС был обнаружен эрозивный эзофагит степени В, что не требует пересмотра диагноза в соответствии с положениями Лионского консенсуса [11]. Тем не менее при неполном ответе на терапию ИПП необходимо:

1. Оценить приверженность больного лечению. Принимает ли пациент препарат в полной суточной и курсовой дозировке, соблюдает ли рекомендации по времени приема (для большинства ИПП – за 30 минут до еды). Приверженность лечению обратно коррелирует с частотой и выраженностью симптомов [12]. Исследования демонстрируют, что уровень приверженности лечению у больных ГЭРБ остается низким и не отличается существенно у пациентов с эрозивной и неэрозивной формами болезни [13, 14]. Есть данные, что пациенты склонны использовать ИПП по мере необходимости, определяя режим приема опытным путем [14].
2. Убедиться в том, что симптоматика обусловлена именно ГЭРБ, а не другим заболеванием со схожими симптомами (табл. 1). У тех пациентов, у которых отсутствуют эндоскопические изменения, характерные для ГЭРБ, необходимо провести дифференциальный диагноз с другими эзофагитами, а также с функциональными заболеваниями пищевода, в том числе функциональной изжогой и гиперсенситивным пищеводом [15].
3. Учитывать метаболизм ИПП. При наличии подтвержденной ГЭРБ рекомендовано назначить ИПП, метаболизм которого не зависит от генетических особенностей пациента. Выраженность антисекреторного эффекта у быстрых метаболизаторов ниже, чем у медленных метаболизаторов [17].
4. Рассмотреть тактику расширения терапевтических возможностей.



Таблица 1. Основные причины рефлюкс-подобных симптомов и соответствующие диагностические исследования (адаптировано из [16])

Возможные причины симптомов ГЭРБ	Диагностические исследования
Эозинофильный эзофагит Эзофагит, вызванный приемом препаратов Кожные заболевания с поражением пищевода Инфекционный эзофагит Рак пищевода Эзофагит, вызванный радиацией Прием коррозионных веществ	ЭГДС со взятием биоптатов слизистой оболочки пищевода
Нарушения моторики пищевода (ахалазия кардии, гипотензивный синдром, снижение сократительной способности пищевода, ГПОД)	Манометрия пищевода высокого разрешения
Гиперсенситивный пищевод Функциональная изжога	24–48-часовая рН-импедансометрия
Задержка опорожнения желудка	Сцинтиграфия желудка или дыхательный тест
Прием препаратов, ассоциируемых с повреждением пищевода и/или возникновением рефлюкс-подобных симптомов: статины (розувастатин), иАПФ (рамиприл), СИОЗС (флуоксетин), кальциевые блокаторы, антибиотики (клиндамицин, доксициклин), антиагреганты (клопидогрель), сульфат железа, НПВП (аспирин, ибупрофен), теофиллин, нитраты, ингибиторы 5-фосфодиэстеразы, бисфосфонаты	

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Вопрос врача 2. ИПП не обеспечивают полного контроля над симптомами и течением эзофагита. Что необходимо назначить?

В соответствии с клиническими рекомендациями для повышения эффективности курации пациентов целесообразно включение в комплексную терапию прокинетиков и эзофагопротектора. Данный подход позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза ГЭРБ [1].

Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания: они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, регулируют моторно-эвакуаторную функцию органов гастроэзофагеальной зоны, повышая тонус нижнего пищеводного сфинктера и улучшая пищеводный клиренс вследствие стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Наибольший эффект прокинетиков оказывают при сочетании ГЭРБ и функциональной диспепсии [1, 18]. Второй группой, улучшающей эффективность терапии, являются эзофагопротекторы. Повреждение слизистой оболочки пищевода рассматривается как нарушение баланса между факторами агрессии и факторами защиты [19, 20]. Назначение ИПП в сочетании с прокинетиками снижает воздействие

агрессивных факторов, тогда как назначение эзофагопротекторов позволяет повысить резистентность слизистой оболочки пищевода к воздействию агрессивных молекул рефлюксата [1, 18, 20, 21].

На сегодняшний день группа эзофагопротекторов представлена медицинским изделием Альфазокс® – биоадгезивная формула, состоящая из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) [22, 23], обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода, способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода. Эффективность препарата Альфазокс® в комбинации с ИПП в сравнении с монотерапией ИПП неоднократно была продемонстрирована в рамках клинических исследований на популяциях пациентов с типичными формами ГЭРБ [21–27]. Метаанализ трех исследований с участием 181 человека, посвященный оценке эффективности комбинированной терапии эзофагопротектором и ИПП у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ, продемонстрировал, что эффективность комбинированной терапии эзофагопротектором и ИПП через четыре недели лечения превосходит таковую при монотерапии ИПП в отношении эпителизации эрозивных дефектов слизистой оболочки пищевода ($p = 0,003$), однако статистически достоверно не отличается при купировании изжоги [28].

Таким образом, тактика врача в представленном клиническом случае состоит в модуляции факторов риска заболевания, повышении приверженности пациента к соблюдению немедикаментозных и медикаментозных рекомендаций к терапии, назначении комбинированной терапии, включающей ИПП в необходимой курсовой дозе и эпителий-протективную терапию, а также в устранении причин патологического дуоденогастрального рефлюкса.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 32 года, с более чем трехлетним анамнезом изжоги, беспокоящей ее днем один-два раза в неделю и изредка (не чаще раза в месяц) в ночное время. Вредные привычки: курение (одна пачка в пять-шесть дней). Возникновение симптомов связывает с погрешностями в питании (нерегулярный прием пищи, фастфуд). Дважды была выполнена ЭГДС с выявлением признаков недостаточности кардии, катарального эзофагита, эритематозной гастропатии.

Вопрос пациентки 1. Зачем принимать назначенные врачом ИПП дольше двух недель, если нет эрозий?

Наличие классических проявлений ГЭРБ, таких как изжога и кислотная регургитация, не коррелирует со степенью поражения пищевода [5, 29]. Назначение ИПП является терапией выбора среди всех пациентов с ГЭРБ, вне зависимости от формы заболевания, а при неэрозивной форме продолжительность лечения должна быть не менее четырех недель. Это необходимо для восстановления структуры слизистой оболочки пищевода и создания основы для последующего безрецидивного течения заболевания при устранении факторов риска [1].



Вопрос пациентки 2. Есть ли у меня риск осложненного течения заболевания?

Единственным фактором риска осложненного течения ГЭРБ у данной пациентки является курение, которое связано с повышенным риском развития ПБ и ассоциированной с ним аденокарциномы пищевода [30]. Риск формирования ПБ увеличивается с ростом стажа курения (по показателю индекса пачка/лет) ($p < 0,01$) и одновременно снижается с длительностью отказа от сигарет ($p = 0,01$) [31]. Таким образом, пациентке рекомендован отказ от курения для снижения вероятности развития ПБ и аденокарциномы пищевода (АКП). Обобщенные данные о критериях скрининга ПБ, предложенные различными профильными сообществами, представлены в табл. 2.

Вопрос врача 1. Не является ли наличие изжоги проявлением функционального заболевания?

На сегодняшний день ГЭРБ рассматривается как заболевание с различными фенотипами (рис. 1), в том числе с преобладанием кислого рефлюкса, слабокислого рефлюкса, с превалирующей висцеральной гиперчувствительностью, моторными нарушениями и непищеводными проявлениями заболевания [32]. Безусловно, в связи с отсутствием убедительных эндоскопических данных для ГЭРБ данной пациентке требуется проведение 24–48-часовой рН-импедансометрии, чтобы доказать наличие патологического рефлюкса.

По данным 48-часовой рН-импедансометрии, у пациентки общее количество эпизодов рефлюкса превышало 80 в сутки, время экспозиции кислоты в пищеводе ($pH < 4$) составляло 6% от оцениваемого времени, а уровень базового ночного импеданса – 2200 Ом. При расчете баллов по калькулятору Lyon score (табл. 3, 4) значение составило 9 баллов, что соответствует критериям патологического гастроэзофагеального рефлюкса и убедительно подтверждает наличие ГЭРБ [33].

В последние годы также была предложена еще одна шкала – Milan score, основанная на данных манометрии пищевода высокого разрешения и предназначенная для количественной оценки нарушения антирефлюксного барьера. Исследования демонстрируют, что комбинированное использование Миланской и Лионской шкал позволяет повысить точность диагностики и предсказательную ценность в отношении эффективности терапии ГЭРБ [33].

С учетом наличия неэрозивной формы ГЭРБ (НЭРБ) оптимальной терапевтической стратегией является назначение ИПП в сочетании с эзофагопротектором для достижения контроля симптомов и снижения выраженности синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, который рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов НЭРБ. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало, что применение препарата Альфацокс® в течение 15 дней в комбинации с ИПП при лечении пациентов с НЭРБ по-

Таблица 2. Критерии скрининга ПБ (адаптировано из [28])

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA)	Хроническая ГЭРБ и три и более фактора риска	■ возраст более 50 лет ■ мужской пол ■ белая раса ■ ожирение ■ курение табака ■ семейный анамнез ПБ или АКП у родственника первой линии
Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG)	Хроническая ГЭРБ и три и более фактора риска	■ возраст более 50 лет ■ мужской пол ■ белая раса ■ ожирение ■ курение табака ■ семейный анамнез ПБ или АКП у родственника первой линии
Британское общество гастроэнтерологов (BSG)	Хроническая ГЭРБ и три и более фактора риска (порог множественных факторов риска должен быть снижен при наличии хотя бы одного родственника первой степени родства с ПБ или АКП)	■ возраст более 50 лет ■ мужской пол ■ белая раса ■ ожирение
Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE)	Скрининг на ПБ не рекомендуется, но его можно рассмотреть у пациентов с ГЭРБ более пяти лет и множественными факторами риска	■ возраст более 50 лет ■ мужской пол ■ белая раса ■ ожирение ■ курение табака ■ семейный анамнез ПБ или АКП у родственника первой линии

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ПБ – пищевод Барретта, АКП – аденокарцинома пищевода.

зволяет достичь значимого и быстрого облегчения симптомов. Синергический эффект эзофагопротектора и ИПП свидетельствует, что защита слизистой оболочки в сочетании с подавлением кислотопродукции может облегчать симптомы НЭРБ и улучшать качество жизни у большего числа пациентов, снижая частоту случаев неэффективности терапии [25].

Таким образом, тактика в представленном клиническом случае состоит в отказе от курения со стороны пациентки (фактор риска ГЭРБ и ее осложненного течения); выявлении продуктов-триггеров, провоцирующих симптомы, и формировании полезных пищевых привычек; назначении комбинации ИПП в необходимой курсовой дозе (четыре недели) и эзофагопротектора как меры повышения резистентности слизистой оболочки пищевода.

Клиническое наблюдение 3

Пациент, 34 года, с восьмилетним анамнезом изжоги, которую он купирует антацидами, альгинатами. Один-два раза в год принимает ИПП (омепразол,



ГЭРБ	Кислый рефлюкс	Слабокислый или желчный рефлюкс	Висцеральная гиперсенситивность	Моторные нарушения (ГПОД)	Непищеводные факторы
С гиперсенситивностью					
НЭРБ, рН-метрия+					
Функциональная изжога					
Эзофагит А, В					
Эзофагит С, D					
ПБ, длинный сегмент					
ПБ, короткий сегмент					
С преобладанием регургитации					
Загрудинная боль	*		*	*	*
Ларингит, внепищеводная	*	*			*

* С изжогой/регургитацией или объективными признаками ГЭРБ;

** Без изжоги/регургитации или объективных признаков ГЭРБ.

Примечание. Для каждого фенотипа длина цветных полос отражает доминирующую роль каждого фактора в патогенезе заболевания. Эзофагит низкой и высокой степени представляет собой главным образом дисбаланс между явлениями ГЭРБ и клиренсом слизистой оболочки пищевода и в значительной степени отражает растущую распространенность грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) по мере прогрессирования заболевания. ПБ с длинным сегментом имеет сходную патофизиологию с дополнительным влиянием желчного рефлюкса и генетической предрасположенности (непищеводные факторы). В патогенезе функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу преобладают висцеральная гиперчувствительность и непищеводные факторы. Чувствительность синдромов к терапии ИППП пропорциональна длине полос в столбце «кислый рефлюкс».

Рис. 1. Концептуальная матрица физиологических факторов, влияющих на основные синдромы ГЭРБ (адаптировано из [32])

Таблица 3. Калькулятор Lyon score (адаптировано из [33])

Параметр	Эзофагит		АЕТ, %		Количество эпизодов рефлюкса		Средний базовый ночной импеданс, Ω		Ассоциация с симптомами рефлюкса		ГПОД	
Норма	Нет	0	< 4	0	< 40	0	> 2500		Нет	0	Нет	0
Патологические изменения	LA-A	2	4–6	3,5	> 40	2,5	1500–2499	1,5	Да	1,5	Да	1
							< 1500	2,0				
Убедительное доказательство	LA-B	4,5	> 6	4,5	н/п		н/п		н/п		н/п	
Тяжелое поражение	LA-C	5,5	> 10	5	н/п		н/п		н/п		н/п	
	LA-D	6,5										

Примечание. ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, АЕТ – acid exposure time (время экспозиции кислоты в пищеводе), н/п – не применимо, жирным шрифтом выделены результаты рН-импедансометрии и ЭГДС пациентки собственного клинического наблюдения.

Таблица 4. Интерпретация результатов Lyon score (адаптировано из [33])

Фенотип	Не ГЭРБ	Изолированный дефект проницаемости	Гиперчувствительность к рефлюксу	Пограничная ГЭРБ	Доказанная ГЭРБ	Тяжелая ГЭРБ
Баллы	0–0,5	0,5–2,0	1,0–3,0	≥ 3,0	≥ 5,0	≥ 10,0

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, жирным шрифтом выделен результат пациентки собственного клинического наблюдения.

эзомепразол, рабепразол) курсами в течение четырех недель, а также эпизодически «по требованию». За последний год трижды проходил лечение у оториноларинголога в связи с тонзиллитом (чувство першения в горле, осиплость голоса при отсутствии заложенности носа, повышение температуры). После выполнения ларингоскопии (рис. 2) оториноларингологом были рекомендованы консультация гастроэнтеролога и эндоскопическое исследование. Проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия (рис. 3) аппара-

том экспертного класса (Olympus EVIS EXERA III (CV-190).

Вопрос пациента. В чем причина появления ларингеальных симптомов?

Согласно Монреальской классификации симптомов ГЭРБ, внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на две группы: к первой относят симптомы, связь которых с ГЭРБ уже установлена (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов);



Рис. 2. Ларингоскопия, осмотр и заключение профессора К.И. Нестеровой: утолщение голосовых складок, неравномерность окраски, гиперемия и отек голосовых складок

ко второй – проявления, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синуситы, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [4]. Формирование внепищеводных, прежде всего ларингофарингеальных, симптомов ГЭРБ связывают с двумя основными механизмами: прямым (аспирационным) и косвенным (через иннервацию блуждающим нервом). Прямой механизм связан с ларингофарингеальным («высоким») рефлюксом (ЛФР) – аспирацией кислого или смешанного содержимого, способствующей прямому повреждению эпителия гортани, трахеи, бронхов и легочной ткани из-за меньшей его устойчивости к агрессивному воздействию рефлюксата. Это создает условия для формирования хронического воспаления и раздражения нервных окончаний в зоне повреждения. Косвенный механизм обусловлен общей иннервацией пищевода, органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем через блуждающий нерв. ЛФР оказывает стимулирующее действие на вагусную рефлекторную дугу, и на этом фоне возникают кашель, боль в груди сердечного типа или спазм бронхов. Изменение градиента давления между брюшной и грудной полостями во время акта кашля может вызвать порочный круг кашля и рефлюкса [34].

Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA, 2023), Дубайскому и Сан-Диегскому консенсусам, при наличии ЛФР требуются междисциплинарный подход и убедительные данные в отношении наличия ГЭРБ [33–35]. Наиболее достоверным инструментальным методом верификации считается 24–48-часовая гипофарингеально-пищеводная многоканальная рН-импедансометрия [34, 37]. В то же время в ряде стран применяется неинвазивный скрининговый метод – определение пепсина в слюне, который может указывать на заброс желудочного содержимого в полость рта и верхние отделы дыхательных путей [38].

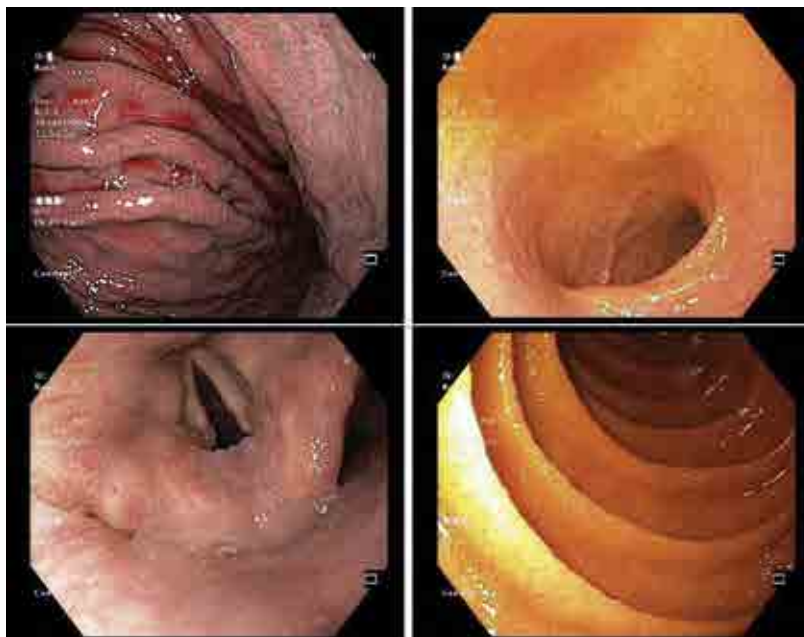


Рис. 3. ЭГДС на аппарате Olympus EVIS EXERA III (CV-190), осмотр и заключение Л.И. Телятниковой: недостаточность кардии, Hill-3; эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень В по Hoshihara; дуоденогастральный рефлюкс; рефлюкс-гастрит с тотальным поражением желудка, патологические изменения умеренные

Вопрос врача. Есть ли особенности терапии ГЭРБ с внепищеводными симптомами?

Хотя антисекреторная терапия с использованием ИПП и является терапией первой линии в рамках индукции и поддержания ремиссии ГЭРБ [1], ее эффективность у пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ субоптимальна: у 50% больных не отмечается клинического ответа на лечение в течение 8–12 недель, а у 15% наблюдается лишь частичное улучшение симптомов [39, 40]. Результаты двух метаанализов также не продемонстрировали существенной пользы от монотерапии ИПП у данной категории больных [41, 42]. В этой связи перспективным направлением является включение в комплексную терапию эзофагопротекторов, обладающих обволакивающим действием и формирующих механический барьер, защищающий слизистую оболочку пищевода и гортани от агрессивных компонентов рефлюксата [43–46].

Клинические исследования, в том числе отечественное исследование «Экстразокси», демонстрируют, что добавление эзофагопротектора к стандартной терапии ГЭРБ способствует выраженному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики при анализе динамики показателей шкалы симптомов рефлюкса RSI (Reflux Symptom Index), уменьшению ларингоскопических признаков ЛФР по шкале признаков рефлюкса RFS (Reflux Finding Score), а также снижению потребности в антацидах по сравнению с монотерапией ИПП [43, 45, 46]. При этом, по результатам исследова-



ния «Экстразокс», у 42,7% (95% ДИ 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI – 0 баллов) на фоне комплексной терапии ИПП и эзофагопротектором [43].

Особого внимания заслуживает форма Альфазокс табс®, содержащая комбинацию гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата, в виде медленно растворяющихся таблеток для рассасывания. Такая форма обеспечивает длительный контакт активных компонентов со слизистой оболочкой глотки, способствует формированию устойчивой защитной пленки, предотвращающей контакт с соляной кислотой и пепсином, ускоряет заживление поврежденных тканей, стимулирует слюноотделение и снижает сухость и раздражение слизистой [47–49].

Формирование протективного слоя на поверхности слизистой оболочки гортани при применении Альфазокс табс® обеспечивает дополнительную защиту от агрессивных факторов рефлюксата и способствует ускорению процессов репарации. Это обосновывает целесообразность раннего назначения комбинированной терапии – ИПП в сочетании с эзофагопротектором – у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ для повышения эффективности курации и улучшения прогноза [43].

Таким образом, тактика врача в представленном клиническом случае состоит в назначении ИПП в адекватных суточной и курсовой дозировках, а также добавлении к терапии эзофагопротектора.

Заключение

Наибольшие сложности в курации больных ГЭРБ создают трудности проведения дифференциального диагноза при отсутствии убедительных эндоскопических признаков, что обуславливает необходимость комплексного обследования при подозрении на внепищеводные проявления заболевания с учетом особенностей ведения пациентов с неполным ответом на терапию ИПП. Самые часто встречающиеся вопросы, с которыми сталкиваются клиницисты в реальной клинической практике, касаются рационального выбора антисекреторной терапии, а также места применения прокинетиков и эзофагопротектора в комплексной терапии ГЭРБ. ●

Информация о финансировании.

Статья подготовлена в рамках выполнения работ по государственному заданию Минздрава России «Разработка метода неинвазивной диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ» (номер гос. регистрации: №125050605846-4 от 06.05.2025 г.).

Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (5): 111–135.
2. Матошина И.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Федорин М.М. Новые возможности терапии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: собственные данные. Современные проблемы науки и образования. 2021; 5: 86.
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. Терапевтический архив. 2024; 96 (8): 751–756.
4. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a Global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (8): 1900–1920.
5. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of GERD. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117 (1): 27–56.
6. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (4): 12–20.
7. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 8 (108): 27–33.
8. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100 (6): 1243–1250.
9. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Лаптева И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при избыточной массе тела различной степени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; (9): 19–26.
10. Хатьков И.Е., Бордин Д.С., Васнев О.С. и др. Российский консенсус: стандартизация показаний к хирургическому лечению ГЭРБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025; 35 (1): 74–93.
11. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024; 73 (2): 361–371.



12. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы: клинические наблюдения. *Лечащий врач*. 2015; 8: 18–21.
13. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (1): 29–34.
14. Van Soest E.M., Siersema P.D., Dieleman J.P., et al. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (2): 377–385.
15. Weijenborg P.W., Cremonini F., Smout A.J., Bredenoord A.J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24 (8): 747–757.
16. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: a management update. *Front. Med.* 2021; 8: 765061.
17. Dent J., Armstrong D., Delaney B., et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut*. 2004; 53 (Suppl. 4): iv1–iv24.
18. Maev I.V., Livzan M.A., Mozgovoi S.I., et al. Esophageal mucosal resistance in reflux esophagitis: what we have learned so far and what remains to be learned. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (16): 2664.
19. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (4): 34–39.
20. Bordin D.S., Livzan M.A., Mozgovoi S.I., et al. The mucosal protection in the treatment of erosive reflux esophagitis: mechanisms for restoring epithelial permeability. A randomized clinical trial. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2024; 33 (4): 455–462.
21. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: как оптимизировать ведение больных? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (5): 274–280.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 4–11.
23. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30 (6): 585–591.
24. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (24): 3272–3278.
25. Savarino V., Pace F., Scarpignato C.; Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45 (5): 631–642.
26. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (16): 32–39.
27. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (6): 366–372.
28. Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (12): 1407–1412.
29. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008; 57: 1354–1359.
30. Mejza M., Małacka-Wojcieszko E. Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (6): 2141.
31. Balasubramanian G., Gupta N., Giacchino M., et al. Cigarette smoking is a modifiable risk factor for Barrett's esophagus. *United European Gastroenterol. J.* 2013; 1 (6): 430–437.
32. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: where Rome, Lyon, and Montreal meet. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (4): 767–776.
33. Siboni S., Sozzi M., Visaggi P., et al. Combined Lyon and Milan scores predict GERD management outcome better than either score alone or their individual components. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2025; 62 (7): 710–721.
34. Ates F., Vaezi M.F. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27 (3): 415–431.
35. Chen J.W., Vela M.F., Peterson K.A., Carlson D.A. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease: expert review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (6): 1414–1421.e3.
36. Yadlapati R., Weissbrod P., Walsh E., et al. The San Diego consensus for laryngopharyngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2025; 10.14309/ajg.0000000000003482.



37. Lechien J.R., Vaezi M.F., Chan W.W., et al. The Dubai definition and diagnostic criteria of laryngopharyngeal reflux: the IFOS consensus. *Laryngoscope*. 2024; 134 (4): 1614–1624.
38. Zubčić Ž., Mendeš T., Včeva A., et al. Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms. *Biosci. Rep.* 2020; 40 (11): BSR20200216.
39. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., et al. Oropharyngeal pH testing does not predict response to proton pump inhibitor therapy in patients with laryngeal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (11): 1517–1724.
40. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 33 (4): e14075.
41. Megwalu U.C. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013; 92 (8): 364–371.
42. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (11): 2646–2654.
43. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю. и др. Эффективность эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 38–49.
44. Лаптева И.В., Федорин М.М., Нестерова К.И. и др. Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6 (5): 237–243.
45. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. The role of oral formulation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate for the treatment of the patients with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol. Pol.* 2019; 73 (6): 38–49.
46. Pellegatta G., Mangiavillano B., Semeraro R., et al. The effect of hyaluronic acid and chondroitin sulphate-based medical device combined with acid suppression in the treatment of atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (7): 1890.
47. Вишняков В.В. Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки. *Лечащий врач*. 2011; 9: 6–13.
48. Limb M., Connor A., Pickford M., et al. Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulations. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63 (4): 606–612.
49. Shetty R.R., Burde K.N., Guttal K.S. The efficacy of topical hyaluronic acid 0.2% in the management of symptomatic oral lichen planus. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (1): ZC46–ZC50.

Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Common Questions from Patients and Physicians

M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS¹, O.V. Gaus, PhD, Prof.¹, K.A. Martirosyan¹, S.I. Mozgovoy, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2, 3, 4}

¹ Omsk State Medical University

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ Russian University of Medicine, Moscow

⁴ Tver State Medical University

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

This article addresses current issues in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD) from the perspective of modern evidence-based medicine. Key clinical questions frequently encountered by both patients and physicians are discussed in detail, including the impact of body weight and lifestyle on disease progression, the role of antacids, proton pump inhibitors and prokinetics in GERD therapy, indications for surgical intervention, principles of managing non-erosive and erosive forms of the disease, as well as considerations for patients with extraesophageal manifestations. Special attention is given to combination therapy using esophagoprotector – agent that provide mechanical protection of the laryngeal and esophageal mucosa by promoting structural restoration and normalizing barrier function. Clinical cases illustrating common challenges in managing GERD patients are presented, along with practical decision-making algorithms.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, extraesophageal manifestations of GERD, laryngopharyngeal reflux, proton pump inhibitors, 24–48-hour pH-Impedance monitoring, esophagus protection

Funding information.

This article was prepared as part of the Russian Ministry of health's state assignment "Development of a method for non-invasive diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD" (state Registration No 125050605846-4, dated May 6, 2025).

АЛЬФАЗОКС

ЧАСТАЯ ИЗЖОГА?
БОЛЬ ЗА ГРУДИНОЙ?
КОМ В ГОРЛЕ?

НОВОЕ
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПРИ ГЭРБ¹



РУ: № РЗН 2017/5664.



ОТ СНИЖЕНИЯ СИМПТОМОВ К ЛЕЧЕНИЮ²

- Защита пищевода от кислоты и желчи
 - Заживление и восстановление поврежденной слизистой пищевода
-
- Для слизистой полости рта и горла при «высоком»³ рефлюксе^{4, 5}

Для получения дополнительной информации обратитесь к листку-вкладышу БАД СГР № АМ.01.20.01.003.Р.000798.10.25

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

2. **ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.**

3. Заброс агрессивного содержимого желудка в полость рта и горла.

4. **БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.**

5. Кучерявый Ю.А. и другие. Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстраэзофагеальной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. 32(2): 38–49.

Pellegatta and others. Evaluation of Human Esophageal Epithelium Permeability in Presence of Different Formulations Containing Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulphate // Med Devices (Auckl). 2020. Mar. 4. 13: 57–66.



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

² Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

³ Российский
университет
медицины, Москва

Адаптация методики «Экспертная оценка приверженности безглютеновой диете» («Стандартизованная диетологическая оценка»)

Д.А. Дегтерев, к.м.н.¹, Я.В. Малыгин, д.м.н.^{2,3}, Ю.С. Кузнецова³,
С.В. Быкова, д.м.н.¹, Т.Н. Кузьмина, д.м.н.¹, Е.А. Сабельникова, д.м.н.^{1,3}

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Быкова, dr.s.bykova@yandex.ru

Для цитирования: Дегтерев Д.А., Малыгин Я.В., Кузнецова Ю.С. и др. Адаптация методики «Экспертная оценка приверженности безглютеновой диете» («Стандартизованная диетологическая оценка»). Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 154–157.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-31-154-157

Статья посвящена результатам адаптации на русский язык методики «Стандартизованная диетологическая оценка», применяемой для комплексной оценки приверженности пациентов с целиакией безглютеновой диете. Описана методика адаптации, включая лингвистический и культуральный переводы, а также процедура экспертной валидации инструмента.

Цель – адаптация на русский язык методики «Стандартизованная диетологическая оценка».

Материал и методы. Процедура адаптации проведена в соответствии с международными рекомендациями. Выполнен прямой перевод на русский язык с учетом культуральных особенностей. Сформирована экспертная группа, в результате работы которой внесены изменения в перевод опросника, сделаны дополнения в расшифровку продуктов, проведена разработка рекомендаций по критериям интерпретации.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования русскоязычной версии методики в клинической практике и научных исследованиях.

Заключение. Русскоязычная адаптация методики «Стандартизованная диетологическая оценка» продемонстрировала концептуальную эквивалентность оригинальному инструменту и потенциальную применимость в клинической практике. Дальнейшие шаги предполагают проведение многоцентровых клинических испытаний для подтверждения ее надежности.

Ключевые слова: целиакия, адаптация методики, стандартная диетическая оценка

Введение

Целиакия – это генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, при котором в ответ на потребление глютена происходит активация клеточного и гуморального иммунитета, приводящая к поражению слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). По статистическим данным, встречается примерно у 1% населения, чаще у женщин [1].

К настоящему времени единственным методом лечения целиакии является соблюдение строгой пожизненной безглютеновой диеты (БГД). Она заключается в избегании потребления продук-

тов даже с небольшим содержанием проламинов, содержащихся в пшенице, ржи и ячмене, а также продуктов, содержащих скрытый глютен [2]. Строгое соблюдение БГД вызывает ремиссию и может снизить риск долгосрочных осложнений, таких как злокачественные новообразования (преимущественно Т-клеточная лимфома), заболевания печени, остеопороз, микроцитарная анемия, психические расстройства, нарушения репродуктивной функции и другие аутоиммунные заболевания [1, 2].

Однако БГД при ее строгом и пожизненном соблюдении может снижать качество жизни и вы-



Таблица 1. Расшифровка продуктов для пациентов

Продукт	Дополненная версия
Соевый лецитин	Соевый лецитин (биологически активная добавка, содержащая инозитол, фосфор, холин)
Патока	Патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза крахмала, за исключением смесей специй)
Декстроза	Декстроза (полисахарид, получаемый из крахмала путем термической обработки)
Экстракт солода	Экстракт солода (сусло, сваренное из зерен ячменя, ржи, кукурузы, пшеницы и других злаков)
Мальтодекстрин	Мальтодекстрин (углевод из крахмала)
Сухая кукурузная патока	Сухая кукурузная патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза кукурузы)
Казеин	Казеин (молочный белок)
Овсяная камедь	Овсяная камедь (относится к стабилизаторам и загустителям, получают экстракцией и осаждением из овсяной мякоти)
Соевый лецитин	Соевый лецитин (пищевая добавка, получаемая из сои, относится к группе веществ-эмульгаторов)

зывать психологический дистресс [3]. Сложности соблюдения БГД отражаются на качестве ее соблюдения, строгая приверженность к диете остается низкой [4].

Согласно систематическому обзору N.J. Hall и соавт., приверженность диете пациентов с целиакией варьируется между 42 и 91% [5]. В последних научных исследованиях показано, что от 48 до 76% пациентов строго придерживаются БГД [6]. Для оценки эффективности соблюдения БГД традиционно изучали состояние СОТК при морфологическом исследовании биоптата тонкой кишки: оценивали признаки атрофии СОТК, а также уровень антител к тканевой трансглутаминазе, однако эти методы инвазивные и нечасто выполняются в реальной клинической практике. Поэтому в 2007 г. D.A. Leffler и соавт. разработали методику «Экспертная диетологическая оценка приверженности безглютеновой диете» (Expert dietitian evaluation of gluten-free diet adherence), позволяющую быстро оценить приверженность диете и способность пациентов распознавать продукты питания, содержащие глютен [7]. Эта методика считается золотым стандартом в оценке нарушений диеты при целиакии.

Одновременно D.A. Leffler и соавт. изучили факторы приверженности БГД. Эти факторы включали в себя: понимание сути БГД, наличие поддержки со стороны пациентского сообщества, осознание пациентом способности придерживаться диеты в поездках, при колебаниях настроения или при стрессовых событиях [8]. На основании данного исследования была разработана усовершенствованная версия методики – «Стандартизированная диетологическая оценка (Standardized Dietitian Assessment) приверженности безглютеновой диете», включающая, помимо оценки приверженности диете и способности пациентов распознавать продукты питания, содержащие

глютен, информацию о потенциальных причинах неспособности придерживаться БГД. Данная методика получила название «Стандартизованная диетологическая оценка» (СДО) и осуществляется специалистом при помощи интервью [9].

При изучении конкурентной валидности СДО была показана корреляция с серологическими и гистологическими показателями [6].

Цель – проведение адаптации на русский язык методики СДО.

Англоязычная версия опросника приведена в приложении 1.

Материал и методы

Процедуру адаптации выполняли в соответствии с международными рекомендациями [10, 11], включая:

1. Прямой перевод на русский язык с учетом культуральных особенностей, в ходе которого вносили корректировки:
 - ✓ в вопросе к врачу «В целом насколько хорошо, по вашему мнению, пациент придерживается безглютеновой диеты (включая случайное и/или непреднамеренное потребление глютена)?» для облегчения восприятия удалены слова «в целом»;
 - ✓ удалены дублирующие (внутри одного уровня приверженности диете) подпункты, например, «Потребляет продукты, содержащие глютен, 1–2 раза/нед».
2. Обсуждение итогового русскоязычного варианта методики экспертной группой, в которую вошли к.м.н. Д.А. Дегтерев, д.м.н. Я.В. Малыгин, клинический психолог Ю.С. Кузнецова, д.м.н. С.В. Быкова, д.м.н. Е.А. Сабельникова, д.м.н. Т.Н. Кузьмина.

Результаты

В ходе работы над адаптацией стандартизированной диетологической оценки экспертная группа



Таблица 2. Рекомендации по интерпретации теста для пациентов

Оценка (тест-проверка) способности распознавать продукты, содержащие глютен	Допустимое количество ошибок*
Хорошо, пациент распознает продукты, содержащие глютен	0
Присутствует неуверенность в определении продуктов, содержащих глютен	1–2
Необходимо переобучение способности распознавать глютен в продуктах питания	Более 2

* Под ошибкой подразумевается неправильная идентификация глютенсодержащего продукта или продукта, который не содержит глютен.

Таблица 3. Уточнения к вопросам для пациентов

Как вы считаете, есть ли у вас какие-либо психологические затруднения, мешающие вам придерживаться диеты (например, вам сложно справиться с эмоциями или стеснительностью при уточнении содержания глютена в продуктах в местах общественного питания или при их поиске в магазине)?	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
Есть ли у вас финансовые (нехватка денег на безглютеновые продукты), семейные (невозможность договориться с членами семьи о разделении продуктов на глютенсодержащие или безглютеновые) или социальные (проживание на территории, где вы не можете контролировать разделение продуктов на кухне) проблемы, мешающие вам придерживаться диеты?	Сниженная приверженность/мотивация придерживаться диеты может быть связана с отрицанием, злостью пациента или финансовыми, семейными или социальными проблемами

одобрила внесение изменений в перевод опросника и приняла решение дополнить расшифровку продуктов для облегчения их восприятия пациентом (табл. 1).

Экспертная группа самостоятельно разработала рекомендации по критериям интерпретации в связи с тем, что в англоязычной версии СДО отсутствовали рекомендации по интерпретации теста на способность пациента распознавать глютенсодержащие продукты (табл. 2).

Экспертная группа создала краткие инструкции для врачей по проведению и интерпретации «Стандартизированной диетологической оценки». Экспертная группа рекомендовала переструктурировать интервью с целью сделать его более последовательным, что позволит во время проведения длинной версии стандартизированной диетологической оценки как специалисту, так и пациенту не переключаться многократно с одного фактора приверженности на другой. Для того чтобы ответы пациента во время интервью помогли врачу выявить причины низкой приверженности диете, их нужно переносить в специальный блок. Чтобы сделать этот процесс проще и избежать ошибок, в самой анкете для интервью рядом с каждым вариантом ответа указано, какому уровню приверженности он соответствует.

Для облегчения определения наличия у пациента психических особенностей или социальных обстоятельств, затрудняющих поддержание диеты, экспертная группа рекомендовала внести уточнения к соответствующим вопросам (табл. 3).

Перевод текста «Стандартизированной диетологической оценки» с английского языка осуществ-

лялся независимым профессиональным переводчиком А.А. Бурнусузяном. Предварительное тестирование и оценка на верное понимание утверждений респондентами были проведены на двух пациентах. По результатам тестирования принято решение расширить и уточнить формулировки следующих вопросов и ответов:

- ответ на вопрос № 1 «Как часто вы употребляете в пищу продукты, содержащие глютен?» «Менее трех раз в год» заменить на «Менее трех раз в год/не употребляю»;
- вопрос № 2 «Как вы обычно себя ведете, когда едите вне дома?» заменить на: «Как вы обычно себя ведете, когда едите вне дома (в ресторанах, кафе)?»;
- вопрос № 8 «Достаточно ли хорошо вы знаете язык, чтобы заказать безглютеновый продукт в местах общественного питания или найти его в магазине?» заменить на «Достаточно ли хорошо вы знаете язык страны или региона, в котором живете или находитесь, чтобы заказать безглютеновый продукт в местах общественного питания или найти его в магазине?»;
- в списке продуктов уточнить пункт «мальтодекстрин»: «мальтодекстрин (углевод из крахмала)».

В результате проведенной работы создана финальная версия опросника «Стандартизированная диетологическая оценка», включающего интервью с пациентом, трехдневный или 24-часовой анализ меню и тест на распознавание глютена (приложение 2), которая продемонстрировала концептуальную эквивалентность оригинальному инструменту и потенциальную применимость в клинической практике.

В качестве демонстрации использования «Стандартизированной диетологической оценки» (ин-



тервью с пациентом, анализ меню и тест на распознавание глютена» приведен клинический пример (приложение 3).

В дальнейшем предполагается проведение многоцентровых клинических испытаний для под-

тверждения надежности финальной версии опросника. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lebowhl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. Lancet. 2018; 391: 70–81.
2. Rostami K., Bold J., Parr A., Johnson M.W. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. Nutrients. 2017; 9 (8): E846.
3. Barratt S.M., Leeds J.S., Sanders D.S. Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. J. Gastrointest. Liver Dis. 2011; 20 (3): 241–245.
4. Ciacci C., Cirillo M., Cavallaro R., Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: Prevalence and correlates of intestinal damage. Digestion. 2002; 66 (3): 178–185.
5. Hall N.J., Rubin G., Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009; 30 (4): 315–330.
6. Gładys K., Dardzińska J., Guzek M., et al. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. Nutrients. 2020; 12 (8): 2300.
7. Leffler D.A., Edwards George J.B., Dennis M., et al. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 26 (9): 1227–1235.
8. Leffler D.A., Edwards-George J., Dennis M. Factors that Influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. Dig. Dis. Sci. 2008; 53 (6): 1573–1581.
9. Leffler D.A., Dennis M., Edwards George J.B., et al. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 7 (5): 530–536.
10. Bullinger M., Alonso J., Apolone G., et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The IQOLA Project approach. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51 (11): 913–923.
11. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J. Clin. Epidemiol. 1993; 46 (12): 1417–1432.

Adaptation of the Methodology “Expert Dietitian Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet” (“Standardized Dietitian Assessment”)

D.A. Degterev, PhD¹, Ya.V. Malygin, PhD^{2,3}, Yu.S. Kuznetzova³, S.V. Bykova, PhD¹, T.N. Kuzmina, PhD¹, E.A. Sabelnikova, PhD^{1,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Lomonosov Moscow State University

³ Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Svetlana V. Bykova, dr.s.bykova@yandex.ru

The article is devoted to the results of the adaptation into Russian of the Standardized Dietary Interview method used for a comprehensive assessment of adherence to a gluten-free diet in patients with celiac disease. The adaptation method, including linguistic and cultural translation, as well as the procedure for expert validation of the instrument are described.

Objective. Adaptation of the Standardized Dietitian Evaluation methodology into Russian.

Material and methods. The adaptation procedure was carried out in accordance with international guidelines. A forward translation into Russian was performed, taking into account cultural specificities. An expert panel was convened, which resulted in modifications to the questionnaire translation, inclusion of additional explanations for food items, and the development of recommendations for interpretation criteria.

Results. The obtained data indicate the feasibility of using the Russian-language version of the methodology in clinical practice and research.

Conclusion. The Russian adaptation of the Standardized Dietitian Evaluation demonstrated conceptual equivalence to the original instrument and potential applicability in clinical practice. Further steps involve conducting multicenter clinical trials to confirm its reliability.

Keywords: celiac disease, adaptation, standardized dietitian assessment



Приложение 1

Англоязычная версия опросника

In general, how compliant do you believe the participant is with the GFD (include accidental and/or intentional ingestion of gluten in analysis)?

1. Excellent

- Participant eats gluten fewer than 3 times per year
- Uses only celiac-friendly restaurants or asks thorough questions when dining out
- Follows “when in doubt, leave it out” motto
- Review of diet reveals no obvious gluten sources
- Checks medications, supplements, and body care products that enter nose, eyes, and mouth
- Reads labels well
- Has eliminated cross-contamination potential in kitchen

2. Good

- Participant eats gluten 1 time per month
- Asks useful questions in restaurants
- Shows a high level of confidence in following the diet
- Review of diet may show minimal hidden gluten exposure
- Checks medications, supplements, and body care products
- Reads labels well
- Does not eat contaminated oats
- Has eliminated most, if not all, cross-contamination from kitchen

3. Fair

- Participant eats gluten 2 to 3 times per month
- Does not ask questions in restaurants or when dining out – guesses or takes chances
- Checks some but not all medications, supplements, and body care products
- Shows some confusion over label reading
- Review of diet shows some obvious gluten exposure
- Consumes gluten on occasion – intentionally or unintentionally – per diet/lifestyle recall
- May rely on partner/family member for some caregiving regarding diet
- Has not eliminated cross-contamination potential in kitchen
- May have mental or behavioral issues that make following the diet more difficult
- May have language skills that make dietary adherence more difficult

4. Poor

- Participant eats gluten 1 to 2 times per week
- Does not ask questions in restaurants or when dining out
- Does not check medications, supplements, or body care products
- Consumption of gluten containing foods for religious reasons (eg, Communion/Passover)
- Requires repeated diet education on hidden gluten, and so forth
- Cheats regularly (1/wk) and intentionally
- May rely often/completely on partner/family member to answer my questions
- Has contaminated kitchen area
- May have mental or behavioral issues that make following the diet more difficult
- May have language skills that make dietary adherence more difficult

5. Very poor

- Participant eats gluten more than 2 times per week
- Does not ask questions in restaurants or when dining out
- Does not check medications, supplements, or body care products
- Takes Communion or Passover regularly
- Requires repeated diet education on hidden gluten, and so forth
- Cheats regularly (2/wk or more) and intentionally
- May rely often/completely on partner/family member to answer my questions
- Has contaminated kitchen area
- May have mental or behavioral issues that make following the diet more difficult
- May have language skills that make dietary adherence more difficult
- May show poor adherence/motivation as a result of denial, anger, or budgetary, family, or social concerns

6. No GFD

Participant does not follow the GFD

Food Label Quiz

Circle ingredients that participant incorrectly classifies.

- (1) Dehydrated potatoes
- (2) Oat gum
- (3) Sugar
- (4) Corn oil
- (5) Partially hydrogenated corn oil
- (6) Sea salt
- (7) Soy lecithin
- (8) Wheat flour
- (9) Leavening (sodium bicarbonate)
- (10) Natural flavors
- (11) Sucrose
- (12) Molasses
- (13) Spices
- (14) Wheat starch
- (15) Tomato paste
- (16) Dextrose
- (17) Malt extract
- (18) Maltodextrin
- (19) Extracts of paprika
- (20) Citric acid
- (21) Beef fat
- (22) Soy flour
- (23) Corn syrup solids
- (24) Barley malt flour
- (25) Lactic acid
- (26) Egg yolk
- (27) Casein
- (28) Peanut oil

This ingredient list is a modified ingredient list for potato chips from a major manufacturer. Record Review/Recall Review of 3-day food record or 24-hour diet recall.



Приложение 2

Стандартизованная диетологическая оценка (интервью с пациентом, тест на распознавание глютена, анализ диеты на основе 24-часового или 3-дневного опроса о питании)

- 1) Опросите пациента по вопросам «Формы интервью с пациентом» (выберете один ответ по каждому вопросу) (таблица 1).
Примечание. Приверженность пациента безглютеновой диете определяется исходя из ответа на вопрос № 1. Остальные вопросы позволяют определить факторы низкой приверженности диете. Анализ диеты на содержание глютена должен проводить диетолог или гастроэнтеролог.
- 2) Опросите пациента о его диете за последние 24 часа или 3 дня и на основании опроса заполните таблицу 2.
- 3) Попросите пациента отметить в указанном списке те продукты, которые, по его мнению, содержат глютен (таблица 3) и заполните таблицы 4 и 5 с указанием количества ошибок в распознавании ингредиентов, содержащих глютен.
- 4) Перенесите ответы пациента, результаты распознавания пациентом продуктов на содержание глютена и анализа меню в «Форму результатов интервью для специалиста» (таблица 6).
- 5) Сделайте заключение для пациента на основании интервью. На основании таблицы 2 сделайте заключение об употреблении пациентом продуктов, содержащих глютен или скрытый глютен, а на основании таблицы 3 сделайте заключение о количестве ошибок в распознавании ингредиентов, содержащих глютен.

Проведите интервью с пациентом (таблица 1)

Таблица 1. Форма интервью для пациента

Вопросы для озвучивания пациенту	Пункт формы интервью для врача (выберете один ответ)
1. Как часто вы употребляете в пищу продукты, содержащие глютен?	
1) Менее 3 раз в год / не употребляю глютен	1.1
2) 1 раз в месяц	2.1
3) 2–3 раза в месяц	3.1
4) 1–2 раза в неделю	4.1
5) Чаще 2 раз в неделю	5.1
6) Не обращаю на это внимание	6.1
2. Как вы обычно себя ведете, когда едите вне дома (в ресторанах, кафе)?	
1) Посещаю только те места общественного питания, которые рекомендованы больным целиакией; перед заказом всегда уточняю о содержании в продуктах глютена	1.2
2) Посещаю любые места общественного питания, перед заказом уточняю содержание глютена в продуктах	2.2
3) Не уточняю перед заказом о содержании глютена в продуктах, полагаюсь на свои знания об этом	3.2
4) Не задаю вопросы о содержании глютена, не обращаю на это внимания	4.2, 5.2
3. Употребляете ли вы пищу, содержащую глютен, намеренно (когда знаете, что в ней содержится глютен)?	
1) При употреблении пищи руководствуюсь принципом «не уверен – не делай»	1.3
2) Да	5.4
3) Да, в исключительных случаях (например, по религиозным причинам и т.д.)	4.4
4) Нет	2.3
4. Как вы храните продукты дома?	
1) Слежу за тем, чтобы безглютеновые и глютеносодержащие продукты хранились отдельно, как и посуда для их приготовления	1.7
2) По мере возможности стараюсь не допустить совместное хранение безглютеновых и глютеносодержащих продуктов	2.7
3) Храню вместе безглютеновые и глютеносодержащие продукты и посуду для их приготовления	3.7
4) На кухне смешаны безглютеновые и глютеносодержащие продукты	4.8, 5.8
5. Проверяете ли вы аннотации к лекарствам, добавкам, косметическим средствам на содержание глютена?	
1) Да, проверяю все аннотации	1.5, 2.5
2) Да, проверяю отдельные аннотации	3.3
3) Нет	4.3, 5.3



6. Как вы считаете, есть ли у вас какие-либо психологические затруднения, мешающие вам придерживаться диеты (например, сложности справляться с эмоциями или стеснительность при уточнении содержания глютена в продуктах в местах общественного питания или их поиске в магазине)?

1) Да, но у меня получается справиться с ними (самостоятельно или с помощью специалиста)	
2) Да, и у меня не получается справиться с ними	3.8, 4.9, 5.9
3) Нет	

7. Как бы вы оценили свою способность придерживаться безглютеновой диеты?

1) Уверенно ее придерживаюсь. При любых сомнениях руководствуюсь принципом «не уверен – не делай»	1.3
2) В целом уверенно придерживаюсь диеты	2.3
3) Иногда не получается придерживаться диеты	

8. Достаточно ли хорошо вы знаете язык, чтобы заказать безглютеновый продукт в местах общественного питания или найти его в магазине?

1) Да	
2) Нет	3.9, 4.10, 5.10

9. Есть ли у вас финансовые (нехватка денег на безглютеновые продукты), семейные (невозможность договориться с членами семьи о разделении продуктов на содержащие глютен или безглютеновые) или социальные (проживание на территории, где вы не можете контролировать разделение продуктов на кухне) проблемы, мешающие вам придерживаться диеты?

1) Да	5.11
2) Нет	

10. Обращаетесь ли вы иногда к партнеру или члену семьи за помощью с целью поддержания диеты?

1) Да, периодически	3.6
2) Нет, справляюсь с этим самостоятельно	

11. Потребляете ли вы глютенсодержащие продукты по религиозным причинам?

1) Нет	
2) Иногда потребляю содержащие глютен продукты по религиозным причинам	4.4
3) Регулярно потребляю содержащие глютен продукты по религиозным причинам	5.4

Опросите пациента о его диете за последние 24 часа или 3 дня

Необходимо уточнить, употребляет ли пациент продукты, содержащие глютен или скрытый глютен. Для этого надо узнать, какие продукты, напитки составляют меню пациента, опросить его, уделяя особое внимание продуктам, которые могут иметь в составе скрытый глютен (например, вареные колбасы, сосиски, многие мясные, рыбные, овощные консервы; томатные пасты, кетчупы; некоторые виды мороженого, йогуртов, творожных сырков и паст; мягкие и плавленые сыры; некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов; соевые соусы; многокомпонентные сухие приправы и пряности; концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления; картофельные и кукурузные чипсы; замороженный картофель фри; некоторые виды чая, кофе-смеси и какао-смеси для быстрого приготовления (быстрорастворимые); кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки; имитации морепродуктов – крабовые палочки, крабовое мясо; карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости и т.д.). На основании проведенного опроса необходимо заполнить форму, указанную в таблице 2, выбрав один ответ.

Таблица 2. Обзор диеты пациента (24-часовое или 3-дневное меню)

1) Обзор диеты пациента не позволяет выделить в ней явных продуктов с глютенном	1.4
2) В диете пациента может содержаться небольшое количество скрытого глютена	2.4
3) Обзор диеты показывает наличие в ней некоторого количества глютена	3.5
4) Обзор диеты показывает наличие глютена, употребленного намеренно	4.6, 5.6

Проведите тестирование (таблица 3) на знание ингредиентов, содержащих глютен, на основании которых можно сделать вывод о том, правильно ли пациент читает этикетки, ориентируется в компонентах питания, содержащих глютен. Пациент должен обвести в представленном списке ингредиенты, которые содержат глютен.

Таблица 3. Список ингредиентов, которые могут содержать глютен (обведите ингредиенты, которые содержат глютен)

(1)	Порошкообразное картофельное пюре
(2)	Овсяная камедь (из овсяной мякоти)
(3)	Сахар
(4)	Кукурузное масло



(5)	Частично гидрогенизированное кукурузное масло
(6)	Морская соль
(7)	Соевый лецитин (пищевая добавка из сои, содержащая инозитол, фосфор, холин)
(8)	Пшеничная мука
(9)	Разрыхлитель (гидрокарбонат натрия)
(10)	Натуральный ароматизатор
(11)	Сахароза
(12)	Патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза крахмала)
(13)	Специи (за исключением смешанных составов)
(14)	Пшеничный крахмал
(15)	Томатная паста
(16)	Декстроза (полисахарид, получаемый из крахмала путем термической обработки)
(17)	Экстракт солода (сусло, сваренное из зерен ячменя, ржи, кукурузы, пшеницы и других злаков)
(18)	Мальтодекстрин (углевод из крахмала)
(19)	Экстракт паприки
(20)	Лимонная кислота
(21)	Говяжий жир
(22)	Соевая мука
(23)	Сухая кукурузная патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза кукурузы)
(24)	Ячменный солод
(25)	Молочная кислота
(26)	Яичный желток
(27)	Казеин (молочный белок)
(28)	Арахисовое масло

Примечание только для врача (не отдавать на руки пациенту).

Правильные ответы:

Содержат глютен: (8), (14), (17), (24).

Риск перекрестного загрязнения или скрытого глютена: (1), (2), (12), (15), (16), (18), (23).

(1) порошкообразное картофельное пюре

(2) овсяная камедь

(3) сахар

(4) кукурузное масло

(5) частично гидрогенизированное кукурузное масло

(6) морская соль

(7) соевый лецитин (биологически активная добавка, содержащая инозитол, фосфор, холин)

(8) пшеничная мука

(9) разрыхлитель (гидрокарбонат натрия)

(10) натуральный ароматизатор

(11) сахароза

(12) патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза крахмала)

(13) специи (за исключением смешанных составов)

(14) пшеничный крахмал

(15) томатная паста

(16) декстроза (полисахарид, получаемый из крахмала путем термической обработки)

(17) экстракт солода (сусло, сваренное из зерен ячменя, ржи, кукурузы, пшеницы и других злаков)

(18) мальтодекстрин (углевод из крахмала)

(19) экстракт паприки

(20) лимонная кислота

(21) говяжий жир

(22) соевая мука

(23) сухая кукурузная патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза кукурузы)

(24) ячменный солод

(25) молочная кислота

(26) яичный желток

(27) казеин (молочный белок)

(28) арахисовое масло



На основании тестирования заполните форму оценки (таблицы 4 и 5) распознавания ингредиентов, содержащих глютен.

Для оценки результатов тестирования используйте таблицу 4 (необходимо выбрать один ответ).

Таблица 4. Правильность идентификации продуктов на содержание глютена по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»

Оценка	Допустимое количество ошибок*
<u>Хорошо</u> , пациент распознает продукты, содержащие глютен, в тесте «Проверка способности распознавания продуктов»	0
<u>Присутствует неуверенность</u> в определении продуктов, содержащих глютен (тест «Проверка распознавания продуктов»)	1–2
<u>Необходимо переобучение</u> способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)	Более 2

*Под ошибкой подразумевается неправильная идентификация продукта, содержащего или не содержащего глютен.

Таблица 5. Оценка теста распознавания ингредиентов, содержащих глютен (необходимо выбрать один ответ)

Число ошибок в тесте на распознавание продуктов, содержащих глютен	
0	1.6, 2.6
1–2	3.4
3 и более	4.5, 5.5
В случае если пациент проходит интервью в присутствии партнера или родственника и спрашивает его о своей диете, отметьте эти пункты	4.7, 5.7

Внесите результаты из таблицы 1 «Формы интервью для пациента» в таблицу 6 «Форма результатов интервью для специалиста» (необходимо отметить цифры, полученные из таблиц 1, 2, 5)

Таблица 6. Форма результатов интервью для специалиста

Значение ответа	Вопрос
1. Отлично	
1.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен, менее 3 раз/год
1.2	Посещает только места общественного питания, рекомендованные для больных целиакией, уточняет содержание глютена в блюдах перед заказом
1.3	При употреблении пищи руководствуется принципом «не уверен – не делай»
1.4	Обзор диеты пациента не позволяет выделить в ней явных продуктов с содержанием глютена
1.5	Проверяет лекарства, биологически активные пищевые добавки и косметические средства
1.6	Хорошо распознает продукты, содержащие глютен, в тесте «Проверка распознавания продуктов»
1.7	Контролирует возможность «загрязнения» глютенном других продуктов путем раздельного хранения продуктов и кухонных принадлежностей
2. Хорошо	
2.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен, 1 раз/месяц
2.2	Задаёт уточняющие вопросы в местах общественного питания
2.3	Уверенно придерживается диеты
2.4	В диете пациента может содержаться небольшое количество скрытого глютена
2.5	Проверяет лекарства, пищевые добавки и косметические средства на содержание глютена
2.6	Хорошо ориентируется в продуктах, содержащих глютен, в тесте «Проверка распознавания продуктов»
2.7	Максимально устраняет возможность смешения глютенных и безглютенных продуктов на кухне
3. Удовлетворительно	
3.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен, 2–3 раза/месяц



3.2	Не задает вопросы о содержании глютена в пище в местах общественного питания, полагаясь на свои знания
3.3	Проверяет аннотации отдельных лекарств, пищевые добавки и косметические средства на содержание глютена
3.4	Присутствует неуверенность в определении продуктов, содержащих глютен (тест «Проверка распознавания продуктов»)
3.5	Обзор диеты показывает наличие в ней некоторого количества глютена
3.6	Может обращаться за помощью к партнеру или члену семьи с целью поддержания диеты
3.7	Глютенные и безглютеновые продукты на кухне не разделены, кухонные принадлежности используются для всех продуктов
3.8	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
3.9	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
4. Плохо	
4.1	Потребляет продукты, содержащие глютен 1–2 раза/неделю
4.2	Не задает вопросы в местах общественного питания о содержании глютена в блюдах
4.3	Не проверяет аннотации к лекарствам, добавки и косметические средства на содержание глютена
4.4	Может потреблять глютен по религиозным причинам
4.5	Необходимо переобучение способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)
4.6	Регулярно (1 раз/неделю) намеренно потребляет продукты, содержащие глютен
4.7	Часто или полностью полагается на партнера/члена семьи при ответе на вопрос диетолога о диете
4.8	На кухне смешаны глютенные и безглютеновые продукты
4.9	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
4.10	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
5. Очень плохо	
5.1	Потребляет продукты, содержащие глютен, чаще 2 раз/неделю
5.2	Не задает вопросы в местах общественного питания о содержании глютена в блюдах
5.3	Не проверяет аннотации к лекарствам, добавки и косметические средства на содержание глютена
5.4	Регулярно употребляет продукты, содержащие глютен, по религиозным причинам
5.5	Необходимо переобучение способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)
5.6	Регулярно (2 раза/неделю) намеренно потребляет продукты, содержащие глютен
5.7	Часто или полностью полагается на партнера/члена семьи при ответе на вопрос диетолога о диете
5.8	На кухне смешаны содержащие и не содержащие глютен продукты
5.9	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
5.10	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
5.11	Сниженная приверженность диете / мотивация придерживаться диеты может быть связана с отрицанием, злостью пациента, с финансовыми, семейными или социальными проблемами
6. Не придерживается безглютеновой диеты	

Сделайте заключение, позволяющее определить, насколько хорошо пациент придерживается безглютеновой диеты (включая случайное и/или непреднамеренное потребление глютена):

- 1) На основании вопроса № 1 «Интервью с пациентом» (таблица 1) определите приверженность пациента диете.
- 2) На основании ответов пациента в «Форме для специалиста» (таблица 6) сделайте заключение для пациента о факторах, которые являются мишенями для коррекции с целью повышения приверженности диете.
- 3) На основании анализа меню, при необходимости, укажите продукты, содержащие глютен или скрытый глютен.
- 4) На основании тестирования ингредиентов, содержащих глютен, при выявлении ошибок проведите разъяснительную работу об источниках глютена для предотвращения ошибок.



Приложение 3

Пример интервью с пациентом

1. Форма интервью с пациентом (ответы пациента выделены жирным)

Вопросы для озвучивания пациенту	Пункт формы интервью для врача
1. Как часто вы употребляете в пищу продукты, содержащие глютен?	
1) Менее 3 раз в год / не употребляю глютен	1.1
2) 1 раз в месяц	2.1
3) 2–3 раза в месяц	3.1
4) 1–2 раза в неделю	4.1
5) Чаще 2 раз в неделю	5.1
6) Не обращаю на это внимание	6.1
2. Как вы обычно себя ведете, когда едите вне дома (в ресторанах, кафе)?	
1) Посещаю только те места общественного питания, которые рекомендованы больным целиакией; перед заказом всегда уточняю о содержании в продуктах глютена	1.2
2) Посещаю любые места общественного питания, перед заказом уточняю содержание глютена в продуктах	2.2
3) Не уточняю перед заказом о содержании глютена в продуктах, полагаюсь на свои знания об этом	3.2
4) Не задаю вопросы о содержании глютена, не обращаю на это внимание	4.2, 5.2
3. Употребляете ли вы пищу, содержащую глютен, намеренно (когда знаете, что в ней содержится глютен)?	
1) При употреблении пищи руководствуюсь принципом «не уверен – не делай»	1.3
2) Да	5.4
3) Да, в исключительных случаях (например, по религиозным причинам и т.д.)	4.4
4) Нет	2.3
4. Как вы храните продукты дома?	
1) Слежу за тем, чтобы безглютеновые и глютенсодержащие продукты хранились отдельно, как и посуда для их приготовления	1.7
2) По мере возможности стараюсь не допустить совместное хранение безглютеновых и содержащих глютен продуктов	2.7
3) Храню вместе безглютеновые и содержащие глютен продукты, как и посуду для их приготовления	3.7
4) На кухне смешаны безглютеновые и содержащие глютен продукты	4.8, 5.8
5. Проверяете ли вы аннотации к лекарствам, добавкам, косметическим средствам на содержание глютена?	
1) Да, проверяю все аннотации	1.5, 2.5
2) Да, проверяю отдельные аннотации	3.3
3) Нет	4.3, 5.3
6. Как вы считаете, есть ли у вас какие-либо психологические затруднения, мешающие вам придерживаться диеты (например, сложности справиться с эмоциями или стеснительность при уточнении содержания глютена в продуктах в местах общественного питания или их поиске в магазине)?	
1) Да, но у меня получается справиться с ними (самостоятельно или с помощью специалиста)	
2) Да, и у меня не получается справиться с ними	3.8, 4.9, 5.9
3) Нет	
7. Как бы вы оценили свою способность придерживаться безглютеновой диеты?	
1) Уверенно ее придерживаюсь. При любых сомнениях руководствуюсь принципом «не уверен – не делай»	1.3
2) В целом уверенно придерживаюсь диеты	2.3
3) Иногда не получается придерживаться диеты	
8. Достаточно ли хорошо вы знаете язык, чтобы заказать безглютеновый продукт в местах общественного питания или найти его в магазине?	
1) Да	–
2) Нет	3.9, 4.10, 5.10
9. Есть ли у вас финансовые (нехватка денег на безглютеновые продукты), семейные (невозможность договориться с членами семьи о разделении продуктов на содержащие глютен или безглютеновые) или социальные (проживание на территории, где вы не можете контролировать разделение продуктов на кухне) проблемы, мешающие вам придерживаться диеты?	



1) Да	5.11
2) Нет	
10. Обращаетесь ли вы иногда к партнеру или члену семьи за помощью с целью поддержания диеты?	
1) Да, периодически	3.6
2) Нет, справляюсь с этим самостоятельно	
11. Потребляете ли вы содержащие глютен продукты по религиозным причинам?	
1) Нет	–
2) Иногда потребляю содержащие глютен продукты по религиозным причинам	4.4
3) Регулярно потребляю содержащие глютен продукты по религиозным причинам	5.4
4) Обзор диеты показывает наличие глютена, употребленного намеренно	4.6, 5.6

2. Тест распознавания ингредиентов, содержащих глютен (ответы пациента выделены жирным шрифтом)

(1)	Порошкообразное картофельное пюре
(2)	Овсяная камедь (из овсяной мякины)
(3)	Сахар
(4)	Кукурузное масло
(5)	Частично гидрогенизированное кукурузное масло
(6)	Морская соль
(7)	Соевый лецитин (пищевая добавка, из сои, содержащая инозитол, фосфор, холин)
(8)	Пшеничная мука
(9)	Разрыхлитель (гидрокарбонат натрия)
(10)	Натуральный ароматизатор
(11)	Сахароза
(12)	Патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза крахмала)
(13)	Специи (за исключение смешанных составов)
(14)	Пшеничный крахмал
(15)	Томатная паста
(16)	Декстроза (полисахарид, получаемый из крахмала путем термической обработки)
(17)	Экстракт солода (сусло, сваренное из зерен ячменя, ржи, кукурузы, пшеницы и других злаков)
(18)	Мальтодекстрин (углевод из крахмала)
(19)	Экстракт паприки
(20)	Лимонная кислота
(21)	Говяжий жир
(22)	Соевая мука
(23)	Сухая кукурузная патока (сахар и крахмал, продукт гидролиза кукурузы)
(24)	Ячменный солод
(25)	Молочная кислота
(26)	Яичный желток
(27)	Казеин (молочный белок)
(28)	Арахисовое масло

3. Оценка теста распознавания ингредиентов, содержащих глютен (итоговые значения выделены жирным шрифтом)

Число ошибок в тесте на распознавание содержащих глютен продуктов	
0	1.6, 2.6
1–2	3.4
3 и более	4.5, 5.5
В случае если пациент проходит интервью в присутствии партнера или родственника и спрашивает его о своей диете, то отметьте эти пункты	4.7, 5.7



4. Правильность идентификации продуктов на содержание глютена (итоговое значение выделено жирным шрифтом)

Оценка	Допустимое количество ошибок*
<u>Хорошо</u> , пациент распознает продукты, содержащие глютен, в тесте «Проверка способности распознавания продуктов»	0 ошибок
<u>Присутствует неуверенность</u> в определении продуктов, содержащих глютен (тест «Проверка распознавания продуктов»)	1–2 ошибки
<u>Необходимо переобучение</u> способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)	Более 2 ошибок

5. Анализ 24-часового или 3-дневного меню (пациентка перечислила продукты, которые она употребляет), на основании чего заполнена таблица (итоговое значение выделено жирным шрифтом)

Опросите пациента о его диете в течение 24 часов или 3 суток	
1) Обзор диеты пациента не позволяет выделить в ней явных продуктов с содержанием глютена	1.4
2) В диете пациента может содержаться небольшое количество скрытого глютена	2.4
3) Обзор диеты показывает наличие в ней некоторого количества глютена	3.5

6. Форма результатов интервью для специалиста. Насколько хорошо, по вашему мнению, пациент придерживается безглютеновой диеты (включая случайное и/или непреднамеренное потребление глютена)? (ответы пациента выделены жирным шрифтом)

Значение ответа	Вопрос
Отлично	
1.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен, менее 3 раз/год
1.2	Посещает только места общественного питания, рекомендованные для больных целиакией, уточняет содержание глютена в блюдах перед заказом
1.3	При употреблении пищи руководствуется принципом «не уверен – не делай»
1.4	Обзор диеты пациента не позволяет выделить в ней явных продуктов с содержанием глютена
1.5	Проверяет лекарства, биологически активные пищевые добавки и косметические средства на содержание глютена
1.6	Хорошо распознает продукты, содержащие глютен, в тесте «Проверка распознавания продуктов»
1.7	Контролирует возможность «загрязнения» глютенom других продуктов путем раздельного хранения продуктов и кухонных принадлежностей
2. Хорошо	
2.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен 1 раз/месяц
2.2	Задаёт уточняющие вопросы в местах общественного питания, полагаясь на свои знания
2.3	Уверенно придерживается диеты
2.4	В диете пациента может содержаться небольшое количество скрытого глютена
2.5	Проверяет лекарства, пищевые добавки и косметические средства на содержание глютена
2.6	Хорошо ориентируется в продуктах, содержащих глютен, в тесте «Проверка распознавания продуктов»
2.7	Максимально устраняет возможность смешения глютенomых и безглютеновых продуктов на кухне.
3. Удовлетворительно	
3.1	Пациент употребляет продукты, содержащие глютен, 2–3 раза/месяц
3.2	Не задаёт вопросы о содержании глютена в пище в местах общественного питания, полагаясь на свои знания
3.3	Проверяет аннотации отдельных лекарств, пищевые добавки и косметические средства на содержание глютена
3.4	Присутствует неуверенность в определении продуктов, содержащих глютен (тест «Проверка распознавания продуктов»)



3.5	Обзор диеты показывает наличие в ней некоторого количества глютена
3.6	Может обращаться за помощью к партнеру или члену семьи с целью поддержания диеты
3.7	Глютеновые и безглютеновые продукты на кухне не разделены, кухонные принадлежности используются для всех продуктов
3.8	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
3.9	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
4. Плохо	
4.1	Потребляет продукты, содержащие глютен, 1–2 раза/нед
4.2	Не задает вопросы в местах общественного питания о содержании глютена в блюдах
4.3	Не проверяет аннотации к лекарствам, добавки и косметические средства на содержание глютена
4.4	Может потреблять глютен по религиозным причинам
4.5	Необходимо переобучение способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)
4.6	Регулярно (1 раз/неделю) намеренно потребляет продукты, содержащие глютен
4.7	Часто или полностью полагается на партнера/члена семьи при ответе на вопрос диетолога о диете
4.8	На кухне смешаны глютеносодержащие и безглютеновые продукты
4.9	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
4.10	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
5. Очень плохо	
5.1	Потребляет продукты, содержащие глютен чаще 2 раз/неделю
5.2	Не задает вопросы в местах общественного питания о содержании глютена в блюдах
5.3	Не проверяет аннотации к лекарствам, добавки и косметические средства на содержание глютена
5.4	Регулярно употребляет продукты, содержащие глютен по религиозным причинам
5.5	Необходимо переобучение способности распознавать глютен в продуктах питания (по результатам теста «Проверка распознавания продуктов»)
5.6	Регулярно (2 раза/неделю) намеренно потребляет продукты, содержащие глютен
5.7	Часто или полностью полагается на партнера/члена семьи при ответе на вопрос диетолога о диете
5.8	На кухне смешаны продукты, содержащие глютен и безглютеновые продукты
5.9	Может обладать психическими или поведенческими особенностями, затрудняющими поддержание диеты
5.10	Поддержание диеты может быть затруднено из-за плохого знания языка
5.11	Сниженная приверженность/мотивация придерживаться диеты может быть связана с отрицанием, злостью пациента или финансовыми, семейными или социальными проблемами
6. Не придерживается безглютеновой диеты	

Анализ результатов интервью

1. Пациент отлично придерживается диеты.
2. Факторами, которые могут снижать уровень приверженности пациента диете, являются:
 - неуверенность в собственных силах для поддержания диеты (может обращаться за помощью к партнеру или члену семьи с целью поддержания диеты);
 - отрицание, злость пациента или финансовые, семейные или социальные проблемы.

Анализ 24-часового или 3-дневного меню

Не выявлены продукты, содержащие глютен или скрытый глютен, что свидетельствует об отличном следовании диете.

Тестирование на знание ингредиентов, содержащих глютен

Указаны правильно ингредиенты, содержащие глютен, за исключением тех, которые могут содержать скрытый глютен – пункты 9,13. Проведена беседа с пациенткой и разъяснены источники скрытого глютена.

Примечание. Проверка пациентом лекарств, пищевых добавок и косметических средств на содержание глютена соответствует как хорошей, так и отличной приверженности, поэтому не нуждается в коррекции.



Москва,
пр-кт Академика
Сахарова, 12, Аналитический центр
при Правительстве РФ

2–3 июня 2026

Научно-практическая
конференция
с международным участием

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:
gastrods.ru

Реклама



Регистрация бесплатная
Подробная информация
на сайте конференции
www.gastrods.ru

БАКТИМУНАЛ®

комбинация
метабиотика и пребиотика

Способствует улучшению
состояния ЖКТ при:



- ❖ антибиотикотерапии
- ❖ вирусных и бактериальных инфекциях, в том числе в период восстановления
- ❖ метаболическом синдроме
- ❖ хронических заболеваниях ЖКТ
- ❖ лучевой и химиотерапии
- ❖ воздействию неблагоприятных факторов



Взрослым
по 1 капсуле
2 раза в день



Детям с 6 лет
по 1 капсуле
1 раз в день

Продолжительность приема – 28 дней

Свидетельство о государственной регистрации: АМ.01.07.01.003.Р.001148.10.22 от 31.10.2022

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



ДИСПЕВИКТ®

Акотиамида гидрохлорида гидрат

НОВАЯ
МОЛЕКУЛА
на рынке РФ!

Побеждая диспепсию!



Акотиамида является единственным прокинетиком, блокирующим мускариновые M_1 - и M_2 -рецепторы.^{1,2}



98% больных функциональной диспепсией отвечали на терапию акотиамидом.^{**3}



Терапия акотиамидом значительно снижала частоту рецидивов симптомов функциональной диспепсии у пациентов.^{****4}



Акотиамида значительно повышал уровень ацилированного грелина^{****5} к общему у пациентов с функциональной диспепсией.^{*****6}
Грелин – естественный гормон, регулятор моторики органов пищеварения в организме человека.⁶



*По данным сайта www.grls.rosminzdrav.ru / 04.04.2023.

**В исследовании Sinha et al. (2021) оценивали эффективность применения акотиамида 300 мг/сут у 110 пациентов с ФД в течение 4 недель. Через 4 недели исследования у 98% пациентов отметили уменьшение или исчезновение симптомов ФД при использовании акотиамида. Ответ на терапию оценивали с помощью баллов по отдельным симптомам ФД с помощью опросника Short Form-Нереал индекс диспепсии в краткой форме (SFNDI).

*** В исследовании Shinozaki et al. анализировали 79 пациентов с функциональной диспепсией в течение 1 года. Продолжительный прием акотиамида 300 мг/сут в течение одного года значительно уменьшал частоту рецидивов симптомов диспепсии (OR 0.16, 95% CI 0.04-0.61, p=0.006).

**** Активная форма грелина. Грелин ацилируется по 3-му остатку серина (Ser3) грелин-O-ацилтрансферазой.

***** В исследовании Yamawaki H. et al. анализировали 81 пациента с функциональной диспепсией в течение 4 недель. Пациенты получали лечение акотиамидом (300 мг/сут) (n = 35), акотиамида (300 мг/сут) и рабепразола (10 мг/сут) (n = 28) или рабепразола (10 мг/сут) (n = 18). Терапия акотиамидом 300 мг/сут в течение 4 недель значительно повышала уровень ацилированного грелина к общему у больных функциональной диспепсией (p < 0.0001 и p = 0.018 соответственно).

1. Ogishima M, Kaibara M, Ueki S, Kurimoto T, Taniyama K. Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. J Pharmacol Exp Ther. 2000 г.;294(1):39-7.
2. Vandenberghe A, Schol J, Van den Houte K, Masuy I, Carbone F, Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. Expert Opin Pharmacother. февраль 2020 г.;21(3):365-76.
3. Sinha S, Chary S, Thakur P, Talluri L, Reddy M, K GS, и др. Efficacy and safety of acotiamide versus mosapride in patients with functional dyspepsia associated with meal-induced postprandial distress syndrome: a phase III randomized clinical trial. Cureus. сентябрь 2021 г.;13(9):e18109.

4. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. J Med Invest. 2016 г.;63(3,4):230.
5. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, и др. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. Neurogastroenterol Motil. июль 2016 г.;28(7):1037-47.

6. Шкляев А.Е., Шутова А.А., Казарин Д.Д., Григорьева О.А., Максимов К.В. Характеристика пищевого поведения при функциональной диспепсии // Вопросы питания. 2022. №4 (542).

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

Dr.Reddy's

R1164739-03052023-НФР-DYS