Российский университет медицины, Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ключевые положения

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

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

Введение

Клиническое обоснование

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

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

КЦЖК и желчные кислоты как метаболиты кишечной микробиоты

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

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

Состояние доказательной базы и обоснование umbrella review

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

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

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

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

В ходе исследования выполняли следующие задачи:

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

Материал и методы

Тип исследования и стандарты отчетности

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

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

Поисковая стратегия

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

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

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

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

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследований (PICO)

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

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

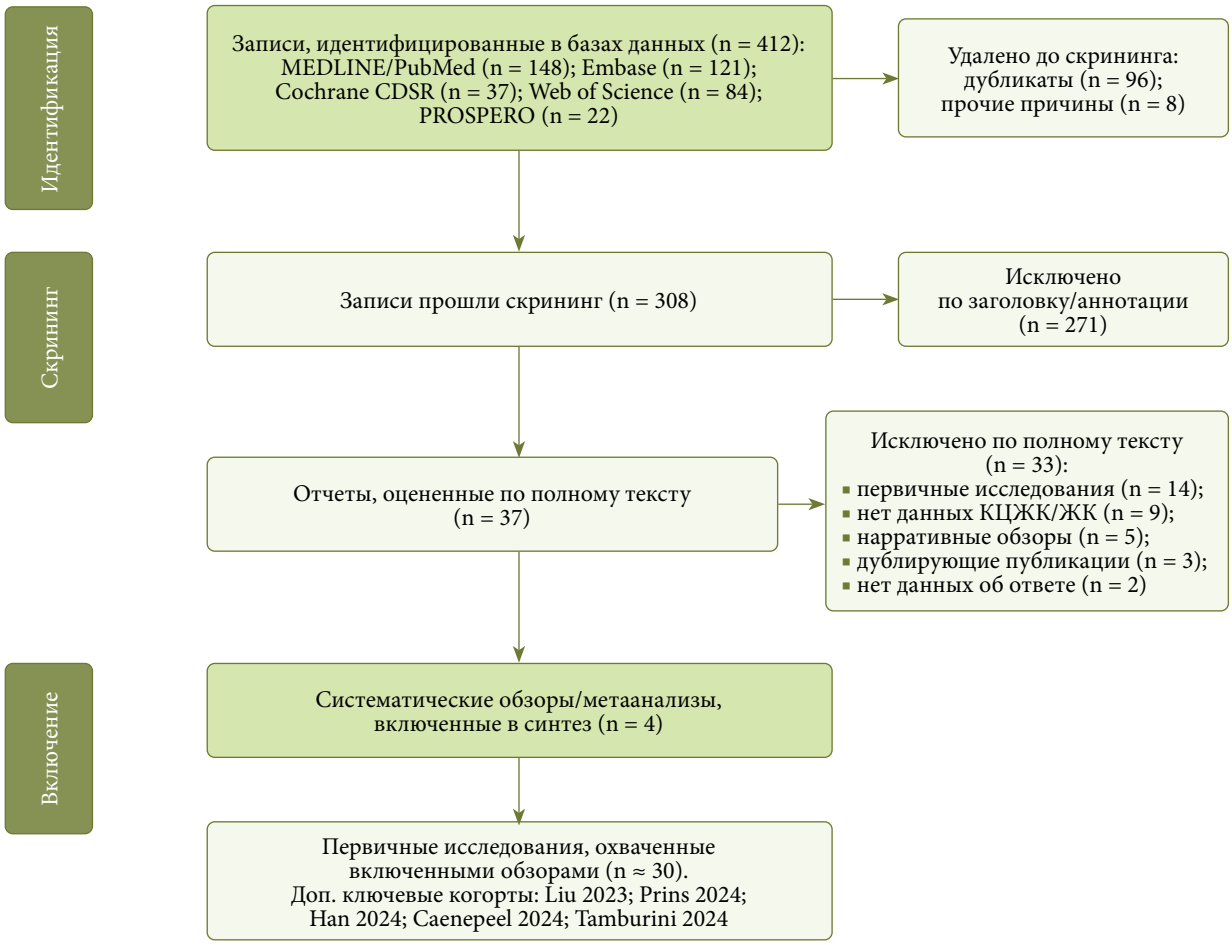


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований PRISMA 2020 (по [14])

Скрининг и отбор исследований

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

Извлечение данных

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

Оценка методологического качества (AMSTAR-2)

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

Оценка достоверности доказательств (GRADE)

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

Оценка перекрывания первичных исследований

Для оценки степени перекрывания первичных исследований между включенными обзорами использовали матрицу перекрывания (overlap matrix) с расчетом индекса corrected covered area (CCA) по методологии Pieper и соавт. Интерпретация: 0–5% – слабое перекрывание; 6–10% – умеренное; 11–15% – высокое; > 15% – очень высокое.

Таблица 2. Характеристика ключевых включенных обзоров и когортных исследований

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

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

Синтез данных

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

Результаты

Отбор и характеристика включенных обзоров

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

КЦЖК как предикторы ответа на биологическую терапию

Ведолизумаб (анти-α4β7-интегрин)

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

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

Анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб)

В обзоре S. Meade и соавт. (2023) низкие базальные уровни КЦЖК-продуцирующих бактерий (*F. prausnitzii*, представители семейства *Lachnospiracea*e, порядка *Clostridiales*) ассоциировались с первичным отсутст-

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

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

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

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

Желчные кислоты как предикторы ответа на биологическую терапию

Ведолизумаб

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

Анти-ФНО (инфликсимаб)

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

PBA/SBA-соотношение как интегральный биомаркер

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

Желчные кислоты при диагностике ВЗК: контекст предиктивного потенциала

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

Интеграция метаболомных и микробиомных предикторов: данные новейших когорт

Ряд опубликованных в 2024–2025 гг. исследований расширяет доказательную базу за пределы отдельных метаболитов. Результаты многоцентрового проспективного исследования C. Caenepeel и соавт. (2024, Gastroenterology; n = 296) демонстрируют, что индекс дисбиоза и ассоциированные характеристики стула повышают точность прогноза ответа на биологическую терапию при ВЗК [25]. В 10-летней когорте

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

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

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

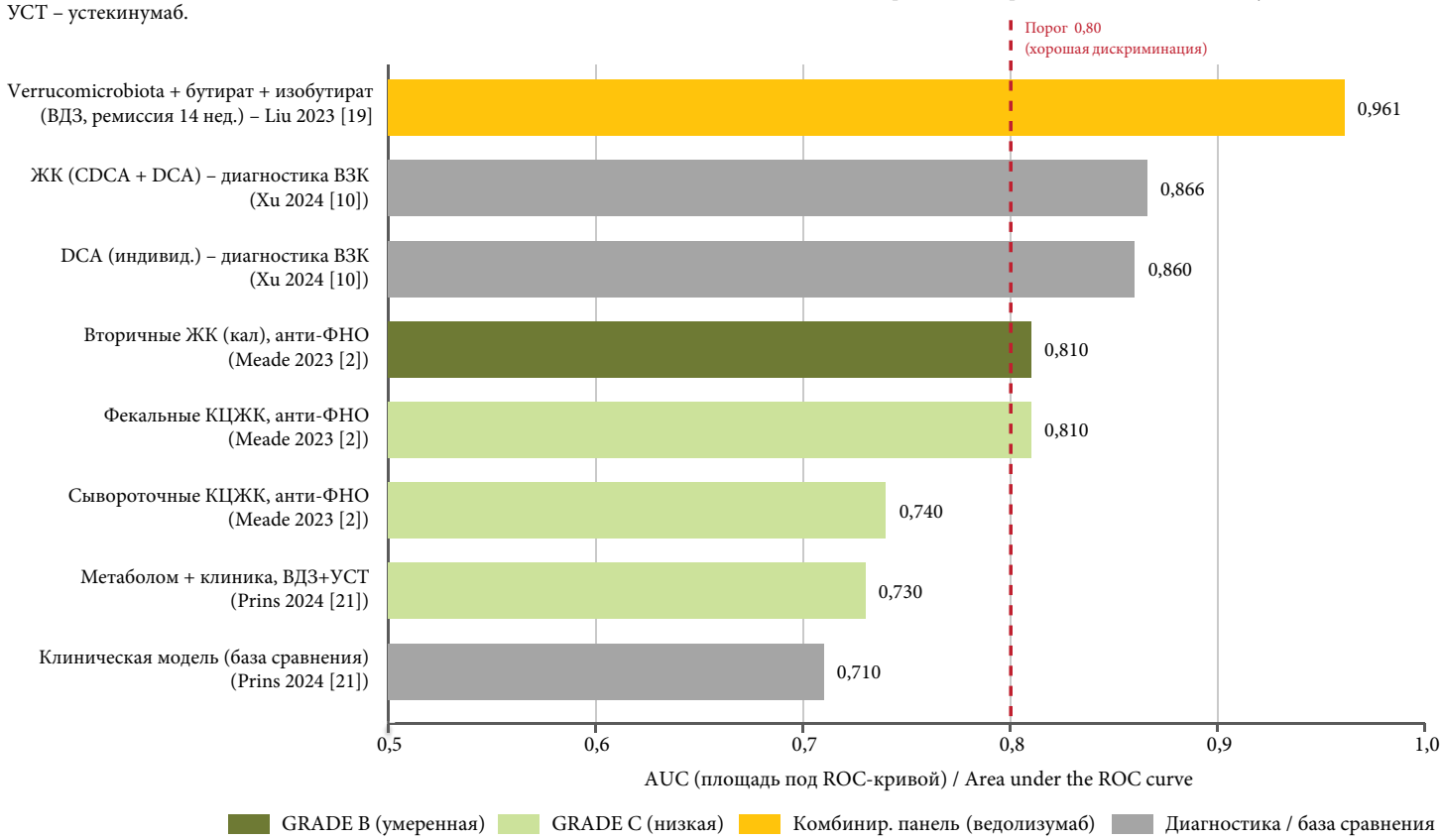


Рис. 2. Диагностическая/предиктивная точность (AUC) панелей КЦЖК и ЖК при ВЗК

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

Диагностические характеристики биомаркерных панелей

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

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

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

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

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

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

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

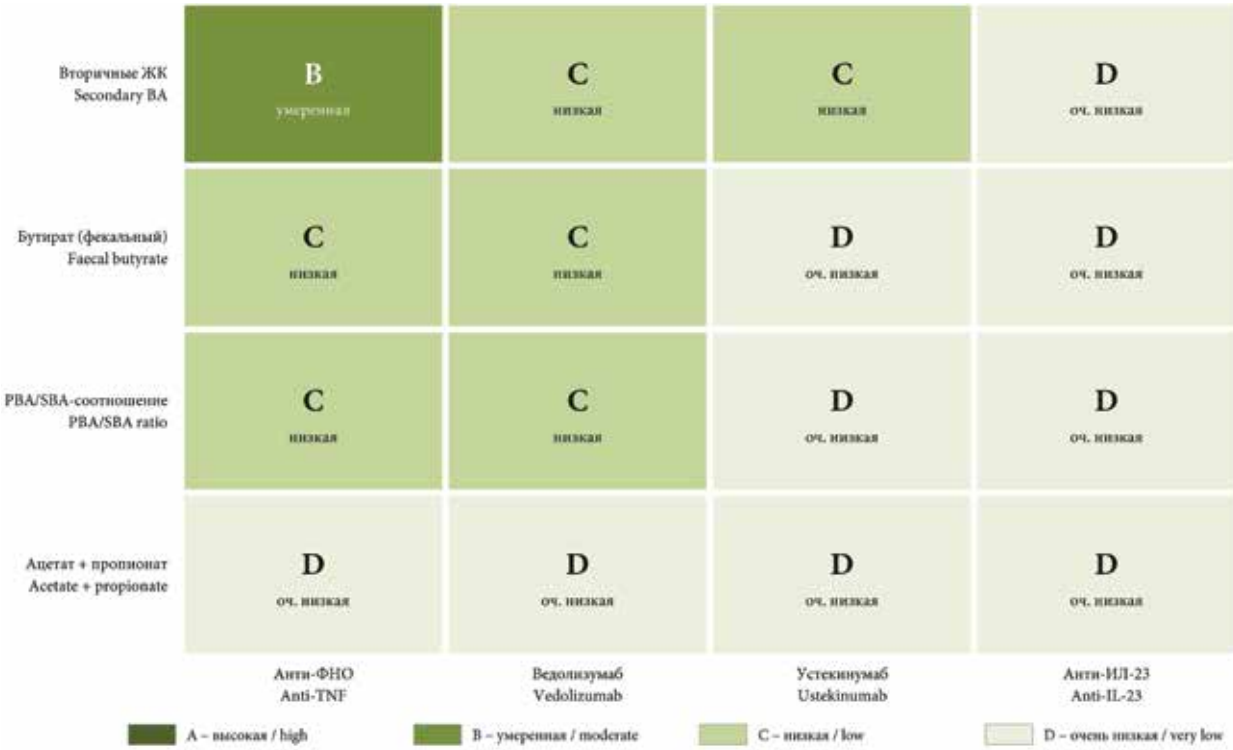


Рис. 3. Матрица достоверности доказательств (GRADE) для биомаркеров КЦЖК/ЖК по классам биологической терапии

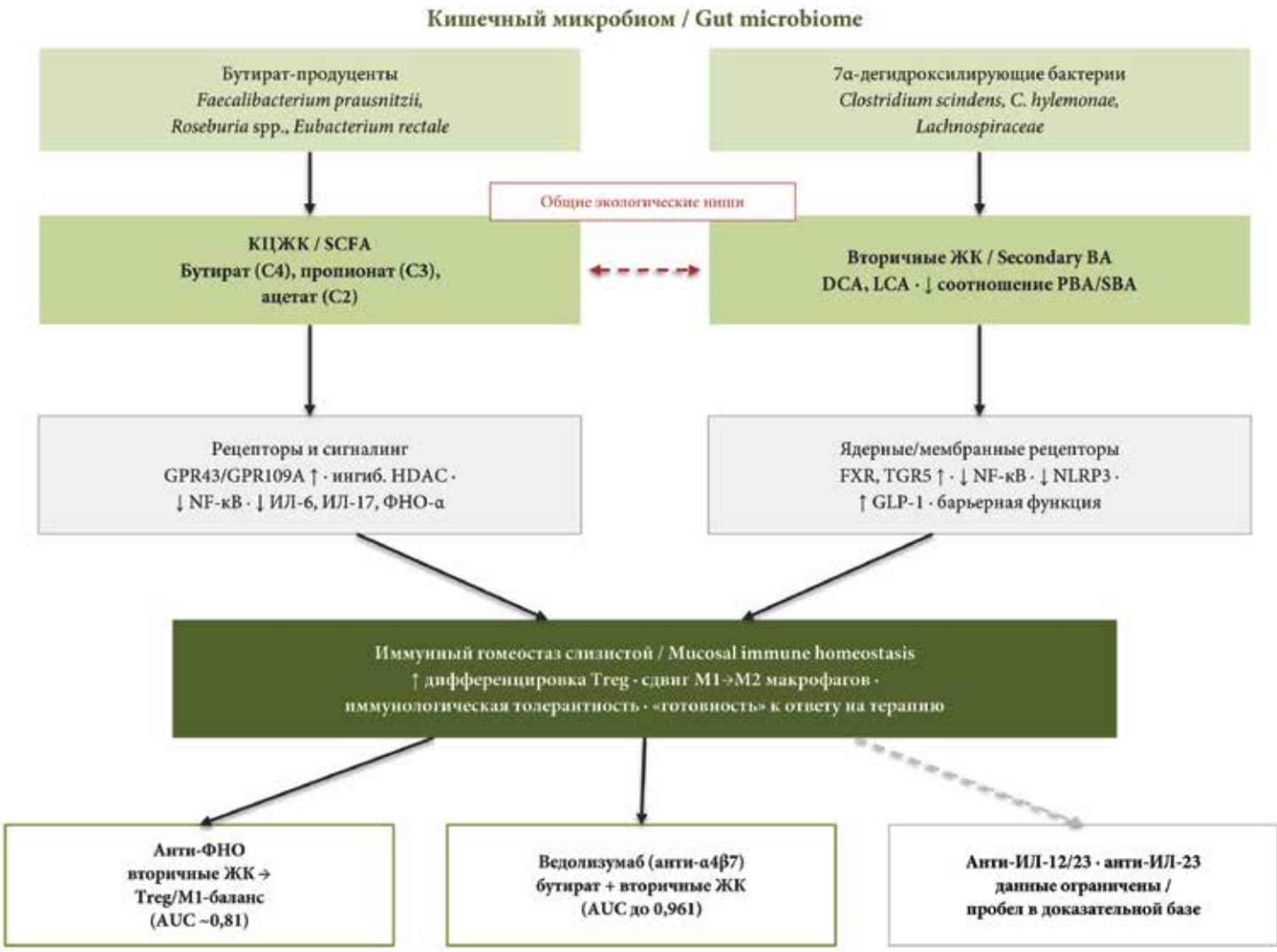
Оценка качества доказательств (AMSTAR-2 / GRADE)

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

Обсуждение

Главные находки и их клиническое значение

Проведенный синтез свидетельствует о том, что базальный метаболомный профиль по КЦЖК и ЖК несет значимую предиктивную информацию о вероятности ответа на биологическую терапию при ВЗК, хотя уровень доказательности остается умеренным или низким вследствие малых размеров выборок и методологической гетерогенности первичных исследований. Это согласуется с представлениями о роли фекального метаболома как перспективного инструмента стратификации пациентов для персонализированной терапии [7, 29]. Ключевой вывод состоит в том, что предиктивные профили КЦЖК и ЖК не являются универсаль-



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

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

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

Интеграция данных: КЦЖК – ЖК – микробиом – иммунный ответ

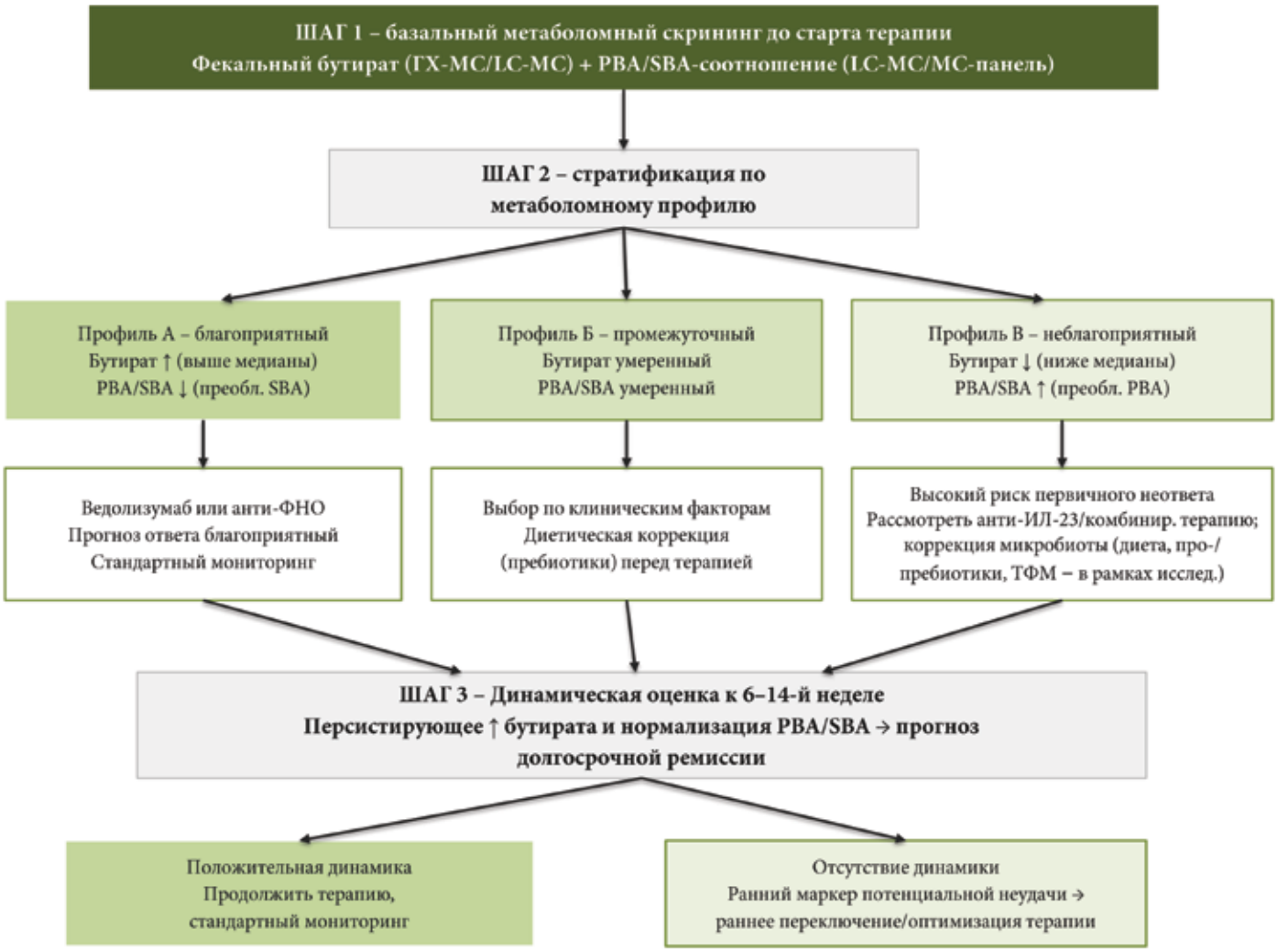
Доказательная база указывает на тесную биологическую взаимосвязь между осями КЦЖК и ЖК в контексте предикции ответа на терапию (рис. 4). Бутират-продуцирующие бактерии (*Roseburia, Faecalibacterium*) и 7α-дегидроксилирующие микроорганизмы (*Clostridium scindens,* представители *Lachnospiraceae*) принадлежат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

Таурохолевая кислота (TCA) демонстрирует синергизм с КЦЖК в поддержании барьерной функции эпителия и оказывает противовоспалительные эффекты через связывание с TGR5 и стимуляцию синтеза глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). Это открывает перспективу оценки комбинированного TCA+бутират-индекса как базального биомаркера [8, 16].

Таблица 6. Стратификация пациентов по предтерапевтическому метаболомному профилю

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

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



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

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

Концептуальная модель персонализации биологической терапии

На основании синтезированных данных авторами предлагается концептуальный алгоритм предтерапевтического метаболомного профилирования (рис. 5), включающий три шага. Шаг 1 – базальный метаболомный скрининг: анализ фекального бутирата (ГХ-МС или LC-MC) и PBA/SBA-соотношения (LC-MC/MC-панель). Шаг 2 – стратификация по метаболомному профилю на благоприятный (профиль А: бутират ↑, PBA/SBA ↓), промежуточный (профиль Б) и небла-

гоприятный (профиль B: бутират ↓, PBA/SBA ↑) с соответствующими терапевтическими рекомендациями. Шаг 3 – динамическая оценка к 6–14-й неделе: персистирующее улучшение бутирата и нормализация PBA/SBA коррелируют с долгосрочной ремиссией, тогда как отсутствие динамики служит ранним маркером потенциальной неудачи терапии. Соответствие метаболомных профилей и клинических рекомендаций представлено в табл. 6. Предложенная модель согласуется со стратегией прецизионной микробиомной терапии [29].

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

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

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

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

Ограничения настоящего обзора

К ограничениям настоящей работы следует отнести:

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

Заключение

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

В результате анализа выявлены наиболее перспективные предиктивные сигналы:

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

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

Протокол исследования зарегистрирован: PROSPERO CRD420261432325.

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

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

Литература

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

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

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

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

Russian University of Medicine, Moscow

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

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

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

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

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

Highlights:

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

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