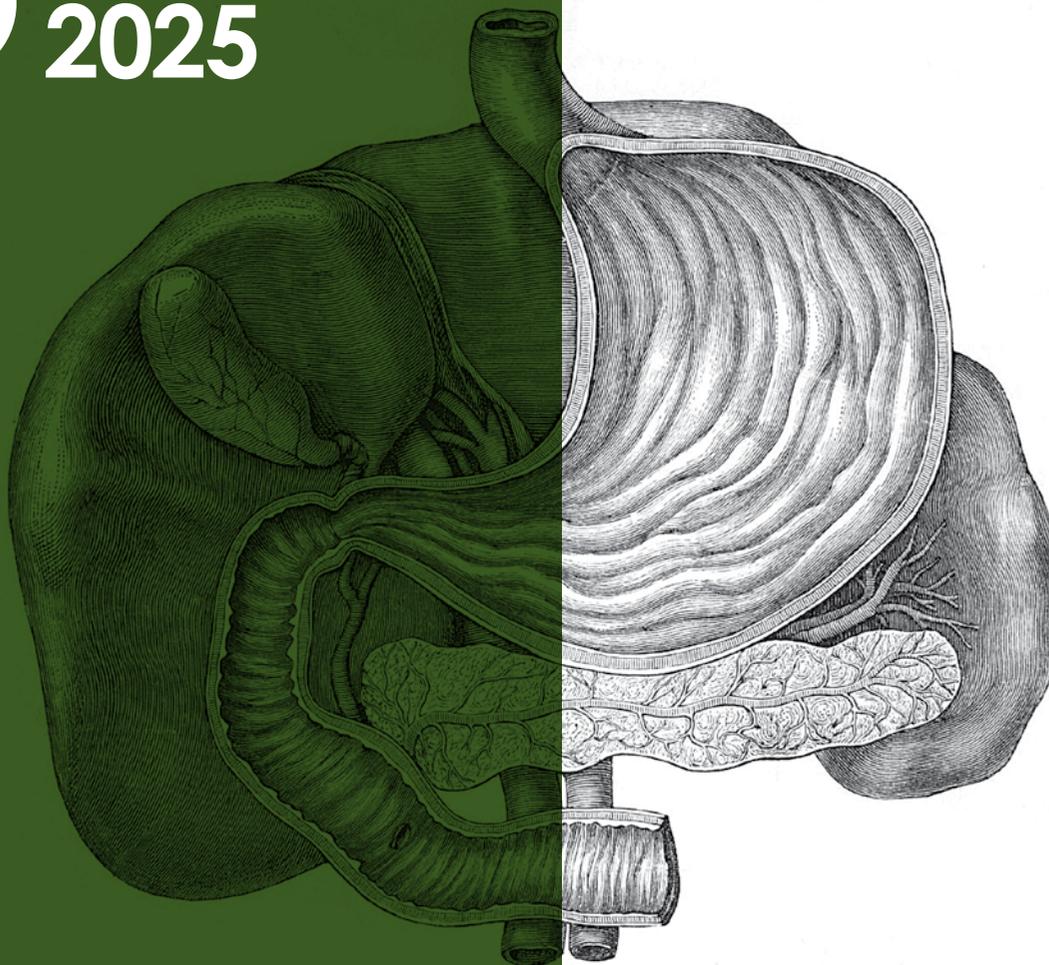


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **2** ТОМ 21  
**2025**



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 1

Профессор  
И.Д. ЛОРАНСКАЯ  
об актуальных  
проблемах  
профессиональной  
подготовки медицинских  
специалистов в России

6

Новые рекомендации  
по экзокринной  
недостаточности  
поджелудочной железы

20

Оптимизация терапии  
язвенного колита  
устекинумабом

66



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Миссия – долгосрочная ремиссия<sup>6,7</sup>

## Скорость наступления эффекта

**1**  
неделя

уменьшаются боли в животе и частота дефекаций при БК<sup>1</sup> и уменьшается частота дефекаций при ЯК при приёме Стелара®<sup>2,3</sup>

## Долгосрочная клиническая ремиссия

**3 из 4**

пациентов сохраняют ремиссию на фоне приёма препарата Стелара® в течение не менее 3 лет при БК<sup>4</sup> и в течение не менее 2 лет при ЯК<sup>5</sup>

## Бесстероидная клиническая ремиссия

**90%**

пациентов не нуждаются в приёме кортикостероидов для поддержания клинической ремиссии на протяжении 5 лет при БК и 4 лет при ЯК при приёме Стелара®<sup>6,7</sup>

## Долгосрочная выживаемость терапии

**75%**

выживаемость терапии Стелара® при БК в течение 2 лет превосходит выживаемость другой генно-инженерной биологической терапии: иФНО-α и антиинтегринами<sup>9</sup>

## Благоприятный профиль безопасности

Профиль безопасности устекинумаба сопоставим с плацебо в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза и малигнизации<sup>8,10</sup>

Препарат Стелара® – терапия 1-й и 2-й линий болезни Крона и язвенного колита согласно российским и международным клиническим рекомендациям<sup>11–14</sup>



Janssen  
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения  
[www.JanssenMedicalCloud.ru](http://www.JanssenMedicalCloud.ru)

С инструкцией по медицинскому применению препарата СТЕЛАРА® можно ознакомиться по ссылке:



БК – болезнь Крона. ЯК – язвенный колит. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG. Poster Abstract P2145. 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Danese S., et al. Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients With Ulcerative Colitis: 16-Week Data From the UNIFI Trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022 Dec.; 20 (12): 2858–2867. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco/jcz110. Epub. ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NON-FAILURE, BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology, 158 (6): S-1203–S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672. 6. Sandborn W., et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20: 578–90. 7. Afif, et al. UEGW 2022. #P0396. 8. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 9. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 10. Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022, Feb.; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 11. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колонпроктология. 2023; 22 (3): 10–49. 12. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. Колонпроктология. 2023; 1 (22): 10–45. 13. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jz180. PMID: 31711158. 14. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's Disease. 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы

Дата выпуска: сентябрь 2024, CP-478012

000 «Джонсон & Джонсон». Россия, 121614,  
Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.  
Контактный телефон: (495) 755-83-57  
Эл. почта: [drugsafety@its.jnj.com](mailto:drugsafety@its.jnj.com).

**Johnson & Johnson**

# Эффективная фармакотерапия. 2025.

## Том 21. № 2. 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, *д.м.н., профессор (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. (Москва)*  
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 2. 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)*  
Fail 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. KNYAZEVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
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. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

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

**Аллергология и иммунология**  
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, 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**  
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙТЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИШУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,  
М.Ю. ШЧЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

**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)  
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. GADZHIGOROYEVA, 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**  
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMEDOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,  
M.Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

**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. TABEYEVA, 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. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, 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, 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, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, 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

### **Ophthalmology**

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. ANTSIFEROV, 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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors**

N. RAMOS, Ye. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, 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](http://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](http://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](http://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 Editorials' 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](http://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 И.Д. ЛОРАНСКАЯ: «Гастроэнтерология – одно из наиболее интересных и перспективных направлений в медицине» 6
- Итоги VIII Междисциплинарной научной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» 10

## Клинические исследования

- А.В. ГУБАНОВА, М.А. ЛИВЗАН, С.И. МОЗГОВОЙ  
Клинические, эндоскопические и морфологические признаки хронического аутоиммунного гастрита с учетом статуса инфицирования *Helicobacter pylori* 12

## Обзор

- Е.А. ДУБЦОВА, А.В. ОХЛОБЫСТИН, Ю.В. ОСИПЕНКО, Д.С. БОРДИН  
Современные принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обзор последних Европейских рекомендаций 20
- В.И. РЕШЕТНЯК, И.В. МАЕВ  
Патофизиология образования антимитохондриальных антител при первичном билиарном холангите. Имеется ли дисфункция иммунной системы при ПБХ? 28
- Е.А. СОКОЛОВА, С.Н. БАЦКИХ, Е.В. ВИННИЦКАЯ  
Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита 40
- М.В. КРУЧИНИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО, А.В. БЕЛКОВЕЦ, П.А. СЕНЬШИНА  
Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием *Helicobacter pylori* 50

## Лекции для врачей

- М.Г. ИПАТОВА, Д.С. БОРДИН  
Роль питания, нутриентов и изменения образа жизни в лечении неалкогольной жировой болезни печени 58

## Клиническая практика

- О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, А.А. ЛИЩИНСКАЯ, И.А. ЛИ, Н.А. ФАДЕЕВА, Н.В. ЛАЗУКА, Е.Ю. ЖУЛИНА, А.И. ПАРФЕНОВ  
Выбор режима дозирования устекинумаба у биоинавтных пациентов с язвенным колитом при наличии факторов неблагоприятного прогноза (реальная клиническая практика) 66
- О.М. БЕРКО, И.А. КАРАБАК, И.А. РЕДЬКА, С.М. ЛОБАЧ, Н.Ю. СЕМЕНОВА  
Коллагенозный гастрит у 26-летней пациентки: обзор литературы и клинический случай 76
- А.О. БУЕВЕРОВ, М.В. КАЛАШНИКОВ, С.В. КОБЛОВ, П.О. БОГОМОЛОВ  
Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга 84

# Contents

## People. Events. Dates

- Professor LORANSKAYA: "Gastroenterology is One of the Most Interesting and Promising Directions in Medicine" 6
- Results of the VIII Interdisciplinary Scientific Conference of Moscow Region "Modern Algorithms and Standards of Treatment in Gastroenterology and Hepatology" 10

## Clinical Studies

- A.V. GUBANOVA, M.A. LIVZAN, S.I. MOZGOVOI  
Clinical, Endoscopic and Morphological Signs of Chronic Autoimmune Gastritis Taking into Account the Status of *Helicobacter pylori* 12

## Review

- E.A. DUBTSOVA, A.V. OKHLOBYSTIN, Yu.V. OSIPENKO, D.S. BORDIN  
Modern Principles of Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency: a Review of the Latest European Guidelines 20
- V.I. RESHETNYAK, I.V. MAEV  
Pathophysiology of Antimitochondrial Antibody Formation in Primary Biliary Cholangitis. Is There a Dysfunction of the Immune System in PBC? 28
- E.A. SOKOLOVA, S.N. BATSKIKH, E.V. VINNITSKAYA  
Clinical and Laboratory Features of Basic Forms of Primary Biliary Cholangitis 40
- M.V. KRUCHININA, M.F. OSIPENKO, A.V. BELKOVETS, P.A. SENSHINA  
Associations between fatty liver disease and *Helicobacter pylori* infection 50

## Clinical Lectures

- M.G. IPATOVA, D.S. BORDIN  
The Role of Nutrition, Nutrients, and Lifestyle Changes in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 58

## Clinical Practice

- O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, A.A. LISHCHINSKAYA, I.A. LI, N.A. FADEEVA, N.V. LAZUKA, E.Yu. ZHULINA, A.I. PARFENOV  
The Choice of Ustekinumab Dosage Regimen in Bio-Naive Patients with Ulcerative Colitis Having Unfavorable Prognostic Factors (a Real Clinical Practice) 66
- O.M. BERKO, I.A. KARABAK, I.A. REDKA, S.M. LOBACH, N.Yu. SEMENOVA  
Collagenous Gastritis in a 26-Year-Old Patient: a Literature Review and Clinical Case 76
- A.O. BUEVEROV, M.V. KALASHNIKOV, S.V. KOBLOV, P.O. BOGOMOLOV  
Fibrocystic Liver Disease: Congenital Hepatic Fibrosis with von Meyenburg Complexes 84

# СОВРЕМЕННАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
Нам доверяют!

**Rx**

**ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ГЭРБ**



**Рабепразол-С3**  
МНН: Рабепразол

10 мг №28  
20 мг №14, 28, 30

**OTC**

**ПРИ ИЗЖОГЕ**



**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО**



**Урсодез®**  
МНН: Урсодезоксихолевая  
кислота

250 мг №50, 120  
500 мг №30

**ЖЕЛЧЕГОННОЕ СРЕДСТВО**

**Гимекромон-С3**  
МНН: Гимекромон

200 мг №50



**ГАСТРОПРОТЕКТОР**



**Рабамипид-С3**  
МНН: Рабамипид

100 мг №30, 60

**ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ В ЖИВОТЕ**

**Мебеверин-С3**  
МНН: Мебеверин

135 мг №30, 50



**СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ**



**Итоприд-С3**  
МНН: Итоприд

50 мг №40, 100

**ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ**

**Начни новую жизнь  
без сигарет!**

**ТАБАКЕТТЕ®**  
МНН: Цитизин

1,5 мг №100



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



## Профессор И.Д. ЛОРАНСКАЯ: «Гастроэнтерология – одно из наиболее интересных и перспективных направлений в медицине»

*Об актуальных проблемах профессиональной подготовки медицинских специалистов в России наш корреспондент поговорил с заслуженным врачом РФ, заведующей кафедрой гастроэнтерологии, деканом терапевтического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессором Ириной Дмитриевной ЛОРАНСКОЙ.*



**– Ирина Дмитриевна, как вы поняли, что медицина – ваше призвание?**

– Я выросла в семье медиков. Мои родители – выпускники Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (сейчас – Сеченовский Университет). В детстве я часто становилась невольным участником обсу-

ждения медицинских вопросов, возникавших в ходе профессиональной деятельности родителей и их коллег. Уже тогда пришло понимание важности профессии врача, появилось желание узнать о медицине как можно больше. С тех пор я начала задумываться о будущей профессии. В старших классах школы пришла к окончательному выводу, что медицина – интереснейшая сфера деятельности, в которой можно не только реализовать интеллектуальный потенциал, но и принести пользу людям. Пример моих родителей наглядно показал, что медицина предполагает не только клиническую практику, но и самые различные направления, в том числе организацию медицинской службы, фундаментальные науки, историю. Таким образом, мне стало понятно, что изучение медицины открывает широкие возможности для профессионального роста. Конечно, неоценимый вклад в мое профессиональное становление внесла мама, имевшая большой опыт работы в области гастроэнтерологии и диетологии.

**– К медицинским специалистам предъявляются все более высокие профессиональные требования. Как вы оцениваете**

**профессиональную подготовку медицинских специалистов в России?**

– Как известно, в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) мы работаем с врачами, ординаторами и аспирантами. В последнее десятилетие в системе отечественного медицинского образования произошел целый ряд реформ. Отмена интернатуры и введение ординатуры для получения узкой специальности, новых форм дополнительного образования значительно изменили процесс подготовки медицинских кадров. В условиях реализации реформ высшего медицинского образования сложно оценить конечный результат, но уже сейчас можно отметить ряд особенностей. В частности, сохраняется неутешительная тенденция: у выпускников, которые приходят в ординатуру по окончании вуза, нередко наблюдается недостаток основных базовых знаний, отсутствует опыт взаимоотношений как с пациентами, так и с медицинским персоналом клиник баз, где проходит практическая подготовка специалистов. Случается, что после поступления на бюджетное место ординатор сразу стре-



## Актуальное интервью

мится поменять специальность, не учитывая, что, в соответствии с существующим законодательством, он должен заново проходить процедуру поступления в ординатуру.

Признаюсь, что с ностальгией вспоминаю обучающихся, которые приходили в ординатуру после окончания интернатуры. Они имели реальные представления о профессии, клинический опыт, а главное – четкие и осознанные цели по углубленной подготовке в рамках выбранной специальности.

Я много лет посвятила образовательной деятельности и мне непонятно, как выпускник медицинского вуза может несерьезно относиться к выбору специальности. На мой взгляд, это свидетельствует о низком уровне успеваемости во время обучения и мотивации, в том числе к участию в дополнительной научной деятельности, работе научных кружков на кафедрах. Как показывает практика, именно в процессе работы научных кружков на кафедрах у студентов формируются представления о будущей профессии, возникает обостренная потребность в получении новых теоретических знаний и практических навыков. Важность осознанного подхода будущих врачей к выбору специальности не подвергается сомнению. В РМАНПО для успешных ординаторов на втором году обучения появилась возможность пройти профессиональную переподготовку и освоить еще одну специальность, с учетом базовой, на внебюджетной основе. Кроме того, сейчас мы надеемся на успешную реализацию перспективного тренда – возможности проходить обучение в ординатуре и одновременно получать практическую подготовку в качестве врача-стажера.

**– В чем заключается специфика обучения в рамках последипломного образования?**

– Дополнительное профессиональное образование (ДПО) медицинских работников направлено на совершенствование уже полученного образования, расширение знаний по специальности, повышение квалификации или переподготовку на новую специальность. На циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки преподавательский коллектив имеет дело со зрелыми квалифицированными специалистами, заинтересованными в получении новых научных знаний и практического опыта, а также в освоении смежных специальностей в медицине. По сути это работа с коллегами, в ходе которой обсуждается широкий круг профессиональных проблем и задач в целях профессионального развития. Безусловно, при подходах к учебному процессу в рамках системы последипломного образования необходимо учитывать специфику контингента обучающихся.

Работа в системе ДПО предполагает большую ответственность, поскольку современные врачи предъявляют высокие требования к содержанию образовательных программ, стремятся быть в курсе актуальной научной информации, инновационных диагностических и лечебных технологий. Преподавательская деятельность в системе медицинского последипломного образования не только ответственная, но и интересная работа. Она основана на постоянном обновлении научно-практической информации в сфере медицины, углублении теоретических знаний и участии в научно-исследовательской работе.

**– Расскажите, пожалуйста, об особенностях системы последипломного обучения в нашей стране.**

– В нашей стране система подготовки и повышения квалификации врачей всегда была

приоритетным направлением государственной политики в сфере образования. В 1930 г. в Москве был создан Центральный институт усовершенствования врачей (сейчас РМАНПО), который стал головным учебно-методическим центром в государственной системе усовершенствования врачей. В течение многих лет на базе института продолжалась интенсивная и плодотворная работа по последипломной подготовке медицинских кадров, организаторов здравоохранения.

В 1994 г. на базе Центрального института усовершенствования врачей была открыта Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО). В 2016 г. произошло объединение Московской академии РМАПО с четырьмя филиалами: Казанской государственной медицинской академией, Иркутской государственной медицинской академией последипломного образования, Новокузнецким государственным институтом усовершенствования врачей и Пензенским институтом усовершенствования врачей. Так была образована современная РМАНПО. Полномочия учредителя РМАНПО осуществляет Минздрав России.

Можно сказать, что в названии нашего учреждения отражен основной принцип профессионального медицинского образования – непрерывность обучения врачей на протяжении их трудовой деятельности с целью повышения профессиональной квалификации.

С моей точки зрения, стремление врача к участию в непрерывном образовании должно рассматриваться как проявление врачебного долга. Это касается всех категорий медицинских работников независимо от рангов и занимаемых должностей. Администрация учреждений здравоохранения должна понимать важность непрерывного обучения медицинских работников, планиро-



## Актуальное интервью

вать и всячески содействовать его проведению.

Следует отметить, что в реальной практике не всегда желаемое совпадает с действительным. До сих пор существуют коммерческие образовательные учреждения, которые ведут себя недобросовестно и выдают врачам документы о прохождении обучения на циклах повышения квалификации без реального обучения или предлагают программы профессиональной переподготовки полностью в заочной форме. Это недопустимо, поскольку обучение на циклах требует очного присутствия обучающегося и его активного участия. Освоить новые навыки, равно как и применить имеющиеся знания, можно только в ходе практической деятельности. Безусловно, вопросы качества дополнительных профессиональных программ на коммерческой основе требуют незамедлительного решения. Государственная дума РФ уже принимает соответствующие законодательные документы.

**– Как сегодня проводится оценка квалификации медицинских работников? Какие изменения порядка аккредитации и аттестации медицинских специалистов в России ожидаются в этом году?**

– На сегодняшний день в системе российского здравоохранения оценка квалификации медицинских работников осуществляется с помощью периодической аккредитации специалистов. В 2025 г. в РФ заканчивается срок действия сертификатов всех медицинских специалистов. Документы для прохождения аккредитации специалистов необходимо подавать заранее в соответствующий аккредитационный центр.

Одним из ведущих центров по аккредитации медицинских и фармацевтических работников в РФ является Федеральный аккредитационный центр Минздрава России, сформирован-

ный на базе РМАНПО. В рамках Федерального аккредитационного центра РМАНПО процедура аккредитации проводится заочно. Для этого медицинский специалист направляет необходимый пакет документов через свой личный кабинет на сайте Федерального регистра медицинских работников. В список этих документов входит удостоверение о прохождении повышения квалификации за пятилетний период. В соответствии с приказом Минздрава России от 28 октября 2022 г. № 709н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов», за пять лет врачу достаточно пройти обучение в объеме 144 акад. часов. Это можно сделать в образовательном учреждении или следующим способом: не менее 72 часов получить по результатам прохождения циклов повышения квалификации, а оставшиеся 72 часа – по результатам участия в научно-практических мероприятиях, если они аккредитованы на портале непрерывного медицинского образования и фармацевтического образования Минздрава России. Для периодической аккредитации необходимо также предоставление отчета о профессиональной деятельности за пять лет.

Вся необходимая информация о прохождении периодической аккредитации в Федеральном аккредитационном центре расположена на сайте РМАНПО на главной странице в разделе «Федеральный аккредитационный центр».

Кроме того, врачи могут освоить новую специальность в рамках циклов профессиональной переподготовки. Контингент специалистов образовательных программ циклов профессиональной переподготовки сформирован в соответствии с приказом Минздрава России от 2 мая 2023 г. № 206н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевти-

ческим работникам с высшим образованием». В соответствии с новыми требованиями расширен перечень специальностей, при которых можно пройти переподготовку на гастроэнтеролога. Среди них терапевты, педиатры, врачи общей практики, диетологи, нефрологи, эндокринологи и детские эндокринологи. По итогам прохождения цикла профессиональной переподготовки проводится первичная специализированная аккредитация, которая позволяет врачу получить разрешение на практическую деятельность. Первичная специализированная аккредитация – необходимая и важная процедура, которая включает тестирование, оценку практических навыков (для гастроэнтеролога – прохождение пяти станций в симуляционном центре), разбор ситуационных задач. Как правило, в образовательной программе цикла профессиональной подготовки предусматриваются учебные часы для переподготовки специалистов в рамках аккредитационно-симуляционного центра. Так, мультипрофильный аккредитационно-симуляционный центр РМАНПО приглашает специалистов для прохождения первичной специализированной аккредитации.

Первичная специализированная аккредитация предусмотрена и для ординаторов после окончания обучения. В этом году сохраняется прежний порядок аккредитации, так как приказ Минздрава России от 28 октября 2022 г. № 709н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов» действует до 1 января 2029 г.

**– Сегодня среди широкого круга общественности обсуждаются вопросы завершения перехода на оказание медицинской помощи гражданам РФ в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами лечения. Как внедрение данной формы**



## Актуальное интервью

### оказания медицинской помощи повлияет на подходы к лечению пациентов в России?

– Клинические рекомендации, разработанные научными сообществами, всегда являлись основой для качественного оказания медицинской помощи. В России с 1 января 2025 г. все медицинские организации обязаны перейти на оказание помощи гражданам в соответствии с клиническими рекомендациями. Переход медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций осуществлялся постепенно и не стал неожиданностью. Согласно постановлению Правительства РФ от 17 ноября 2021 г. № 1968 (в редакции от 14 марта 2024 г.) «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона „Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации“», переход медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций осуществлялся поэтапно, но не позднее 1 января 2025 г. Таким образом, у медицинских учреждений и врачей было время подготовиться к полному внедрению клинических рекомендаций.

За прошедший период медицинскими профессиональными некоммерческими организациями были разработаны клинические рекомендации для лечения целого ряда заболеваний. На основе клинических рекомендаций разработаны стандарты и протоколы медицинской помощи, критерии оценки качества медицинской помощи.

Важно учитывать, что клинические рекомендации не являются нормативными правовыми актами. Это рекомендательный документ, содержащий структу-

рированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов на основе принципов доказательной медицины. В реальной практике лечащий врач выбирает тактику ведения пациента в зависимости от особенностей заболевания, основываясь на клинических рекомендациях. При этом у специалистов остается возможность выбора методов диагностики и лечения в конкретных клинических ситуациях.

В тех случаях, когда определенное медицинское вмешательство невозможно в данном учреждении, пациент направляется в другие, имеющие такие возможности.

Клинические рекомендации не являются предметом государственного контроля и не влекут административной или уголовной ответственности. Они учитываются при формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Иными словами, клинические рекомендации по-прежнему являются универсальным инструментом современного российского врача. Лечение по клиническим рекомендациям не исключает персонализированного подхода к пациенту. Применение порядков оказания медицинской помощи в соответствии с клиническими рекомендациями определяет доступность и качество медицинской помощи.

### – Что бы вы посоветовали будущим врачам, которые ищут свой путь в профессии?

– У меня за плечами 40-летний научно-практический опыт работы в области гастроэнтерологии и в системе последилового образования. Более 20 лет я заведу кафедрой гастроэнтерологии и 14 лет являюсь деканом терапевтического факультета РМАНПО. Ежегодно участвую в приемной компании в ординатуру и аспирантуру,

курирую ординаторов на кафедре гастроэнтерологии. Я всегда говорю абитуриентам, что гастроэнтерология – одно из наиболее интересных и перспективных направлений в медицине. Изучение гастроэнтерологии требует приобретения навыков клинического мышления, знаний основ фундаментальных дисциплин (иммунологии, генетики, патологической анатомии и физиологии), а также освоения навыков проведения большого объема диагностических процедур и лечебной тактики ведения пациентов. Современный гастроэнтеролог – чрезвычайно востребованный специалист в клинической практике, что связано с широким распространением заболеваний желудочно-кишечного тракта. Он активно сотрудничает с другими специалистами и является частью мультидисциплинарной команды врачей различного профиля.

Сегодня злокачественные новообразования органов пищеварения занимают лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Поэтому от врачей-гастроэнтерологов требуется высокий уровень знаний о предраковых состояниях, современных методах эффективной профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. На современном этапе врач должен владеть навыками выбора персонализированной терапии на основе знаний клинической фармакологии и фармакогенетики.

Мой совет не только будущим, но и практикующим врачам: непрерывно развиваться, не останавливаться на достигнутом. Врач должен постоянно обновлять и расширять свои знания, быть в курсе последних научных достижений и тенденций в медицине. Опираясь на собственный опыт, могу сказать, что гастроэнтерология – динамично развивающаяся, перспективная и очень интересная специальность. ●



## Итоги VIII Междисциплинарной научной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии»

11 и 12 февраля 2025 г. в Москве в гибридном формате состоялась восьмой сезон Междисциплинарной научной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии». Мероприятие уже стало доброй традицией, благодаря которой специалисты могут обмениваться опытом и поделиться знаниями.



Научным организатором конференции стала «Центральная государственная медицинская академия» («ЦГМА») Управления делами Президента РФ. На мероприятии присутствовали более 250 врачей, еще более 1500 специалистов со всей страны присоединились к онлайн-трансляции. Спикерами конференции выступили научные сотрудники ведущих научно-исследовательских центров нашей страны: Российского университета медицины, Московского клинического научно-практического центра

им. А.С. Логинова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Центрального военного-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, Воронежского

государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Уральского государственного медицинского университета, «ЦГМА» Управления делами Президента РФ. Открыл конференцию ее научный руководитель, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН. Профессор кафедры гастроэнтерологии «ЦГМА», д.м.н. Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ отметила важность таких встреч для предста-



## Здравоохранение сегодня



вителей медицинского сообщества: «Обязательно нужно посещать такие конференции как молодым врачам, так и врачам со стажем, потому что здесь мы обмениваемся самой последней информацией о новых медицинских препаратах, об обновлении клинических рекомендаций, и обмен опытом между коллегами является немаловажной частью мероприятия».

В рамках научной программы прозвучали 28 докладов по различным вопросам диагностики и лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Эксперты обсудили клинические рекомендации, проанализировали новые методы лечения и диагностики гастритов, желчнокаменной болезни, гастропареза, сладж-синдрома, функциональной диспепсии, патологии ЖКТ с воспалением и дефицитом железа, синдрома раздраженного кишечника, острой печеночной недостаточности,

уделили внимание современным методам профилактики рака желудка, редким заболеваниям поджелудочной железы, а также особенностям гастроэнтерологической патологии у пациентов с острыми травмами центральной нервной системы. В рамках мероприятия была организована выставка медицинских изделий и препаратов. Участники могли ознакомиться с продукцией, обсудить возможности ее применения и задать вопросы производителям. Конференция «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» является важной площадкой для обмена опытом между ведущими экспертами и врачами Московского региона. «Такие конференции востребованы и должны проводиться как можно чаще, потому что здесь мы обмениваемся мнениями, слушаем друг друга и передаем друг другу наш опыт», – отметил д.м.н.,

профессор Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК.

Научные руководители конференции выразили уверенность, что мероприятие еще долгое время будет собирать вместе неравнодушных специалистов, – тех, кому дороги пациенты и отечественная наука. ●



# Клинические, эндоскопические и морфологические признаки хронического аутоиммунного гастрита с учетом статуса инфицирования *Helicobacter pylori*

А.В. Губанова, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., С.И. Мозговой, д.м.н.

Адрес для переписки: Губанова Анастасия Викторовна, anasta589@rambler.ru

Для цитирования: Губанова А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Клинические, эндоскопические и морфологические признаки хронического аутоиммунного гастрита с учетом статуса инфицирования *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-12-19

**Цель исследования** – выявить наиболее информативные диагностические признаки аутоиммунного воспаления в зависимости от статуса инфицирования *Helicobacter pylori*.

**Материал и методы.** Проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с включением 124 участников с хроническим гастритом в возрасте от 18 до 75 лет (медиана возраста – 56 [47,5–65,0] лет). В основную группу было включено 35 пациентов с аутоиммунным гастритом (АИГ) (медиана возраста – 54 [43; 61] года). В группу сравнения 1 вошли 38 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным и аутоиммунным гастритом (медиана возраста – 56 [49; 63] лет). Группа сравнения 2 состояла из 51 пациента с *H. pylori*-ассоциированным гастритом (медиана возраста – 58 [48; 64] лет). Анализ выраженности и встречаемости гастроинтестинальных симптомов у пациентов проводили с использованием опросника GSRS в дебюте заболевания и на момент включения в исследование. Выполнена оценка распространенности и интенсивности проявлений анемического, сидеропенического синдромов, дефицита витамина  $B_{12}$ . Уточнялась информация о наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, железодефицитной и  $B_{12}$ -дефицитной анемии. Проведен анализ результатов лабораторных исследований, данных эндоскопического и морфологического исследований гастробиоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) с забором по системе OLGA.

**Результаты.** Выделены наиболее информативные диагностические признаки АИГ у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori*: наличие симптомов диспепсии по типу постпрандиального дистресс-синдрома, а также проявлений дефицита витамина  $B_{12}$ , анемического и сидеропенического синдромов, коморбидность с аутоиммунным тиреоидитом, наличие эндоскопических и морфологических признаков атрофии и кишечной метаплазии СОЖ с обязательным вовлечением тела желудка. У пациентов с АИГ и отсутствием инфицирования *H. pylori* в анамнезе возможно выявление признаков воспаления и атрофии СОЖ антрального отдела вследствие модуляции микробиоты желудка на фоне гипохлоргидрии.

**Заключение.** По результатам исследования выделены наиболее значимые диагностические признаки АИГ у лиц с разным статусом инфицирования *H. pylori*, что может помочь клиницисту своевременно распознать аутоиммунное воспаление в СОЖ. Наличие признаков атрофических изменений в антральном отделе желудка у пациентов с АИГ и негативным статусом *H. pylori* нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит, информативные признаки, *Helicobacter pylori*, диспепсия, хронический гастрит



## Введение

Аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) наряду с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) относится к одним из наиболее часто встречающихся этиологических факторов хронического гастрита (ХГ).

Диагностика на наличие инфицирования бактерией *H. pylori* является обязательной при обращении пациента с синдромом диспепсии, а также при обследовании по поводу ХГ. Тогда как выявление аутоиммунного воспаления, особенно у лиц с сопутствующей инфекцией *H. pylori*, запаздывает, что связано с преимущественным вниманием клиницистов в отношении выявления инфекта содной стороны, а с другой – отсутствием четких диагностических критериев, позволяющих установить аутоиммунный гастрит (АИГ) на этапе первичного контакта.

Для улучшения диагностики АИГ у лиц с различным статусом инфицирования *H. pylori* было проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с целью выявления наиболее информативных клинических, эндоскопических и морфологических признаков заболевания.

## Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета. Исследовательская выборка включала 124 пациента. После получения исчерпывающей информации о планируемом исследовании всеми участниками было подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения:

- 1) возраст (от 18 до 75 лет);
- 2) установленный диагноз ХГ (для пациентов основной группы – АИГ; для группы сравнения 1 – *H. pylori*-ассоциированный + аутоиммунный гастрит; для группы сравнения 2 – *H. pylori*-ассоциированный гастрит);
- 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки;
- 2) перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте;
- 3) противопоказания к эндоскопическому исследованию;
- 4) беременность, период грудного вскармливания;
- 5) низкая комплаентность;
- 6) онкологические заболевания;
- 7) тяжелые сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия III степени некорригированная, сахарный диабет декомпенсированный, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс III–IV, наличие в анамнезе инфарктов, инсультов);
- 8) прием препаратов/биологически активных добавок, способных индуцировать лекарственную гастропатию.

Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с использованием видеогастроскопа Olympus CF – HQ 190, с проведением быстрого уреазного теста на *H. pylori* с использованием тест-системы Biohit и забором гастробиоптатов по системе OLGA [1], в заключение фиксировали степень и стадию гастрита (от 0 до IV) согласно Российскому пересмотру Международной классификации ХГ.

Диагноз ХГ устанавливали в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом [2]. При включении в исследование всем больным проводили оценку наличия и выраженности гастроинтестинальных симптомов в дебюте заболевания и непосредственно на момент включения с использованием опросника GSRS, который валидирован Российским межнациональным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург). Данный опросник включает 15 пунктов, дополнительно разделенных на пять шкал: абдоминальная боль (вопросы 1, 4), гастроэзофагеальный рефлюкс (вопросы 2, 3, 5), диарейный синдром (вопросы 11, 12, 14), вздутие, переполнение и распирание живота (вопросы 6, 7, 8, 9), синдром запора (вопросы 10, 13, 15) [3]. Ответы на каждый вопрос представлены в семи вариантах, отражающих степень выраженности жалоб в виде балльной системы, где 7 баллов – очень сильно беспокоящие симптомы. Дополнительно оценивали интенсивность и встречаемость проявлений анемического и сидеропенического синдромов в дебюте заболевания и на момент включения, в том числе анализ признаков дефицита витамина B<sub>12</sub>, с использованием четырехбалльной шкалы выраженности, где 0 баллов – отсутствие проявлений, а 3 балла – сильно беспокоящие жалобы.

При расспросе пациентов важное внимание уделялось сбору анамнеза заболевания, а именно: данным дебюта симптомов синдрома диспепсии, а также наличию проявлений анемического, сидеропенического синдромов и дефицита витамина B<sub>12</sub>. У пациентов при уточнении анамнеза жизни акцент был сделан на наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по раку желудка. В отношении лекарственного анамнеза обследуемые были опрошены о проводимой ранее эрадикационной терапии и ее эффективности, а также о принимаемых в течение последних шести месяцев препаратах, способствующих развитию лекарственной гастропатии: нестероидных противовоспалительных средств, ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов, цитостатиков, глюкокортикостероидов, противоопухолевых препаратов и др. [4].

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили физикальный осмотр с оценкой кожных покровов и видимых слизистых, а также осмотр и пальпацию живота.



Лабораторное исследование состояло из общего анализа крови (ОАК) с обязательной оценкой эритроцитарных индексов, определения уровня ферритина, сывороточного железа, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Серологическое исследование включало определение антител к париетальным клеткам желудка, Ig G и внутреннему фактору Касла.

В зависимости от статуса инфекции *H. pylori* и наличия аутоиммунного воспаления пациенты были распределены на три группы: основная группа включала больных АИГ, группа сравнения 1 – пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом + АИГ, группа сравнения 2 – с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Анализ полученных данных статистики проводили с использованием пакета StatSoft Statistica 8 (StatSoft Inc, США) и программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Ввиду распределения в выборках, отличного от нормального, при проверке с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова для сравнения двух независимых друг от друга групп внутри выборки по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни (Mann – Withney U-test), трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H-test). Для сравнения качественных признаков в группах применяли информационную статистику Кульбака (2I) и критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона, при объеме наблюдений в выборке менее 30 использовали критерий Фишера. На всех этапах статистического расчета уровень значимости *p* принимали равным

0,05. Количественные данные представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал в виде Me [P25; P75].

### Результаты

Возраст участников исследования составил 56 [47,5; 65] лет, из них 107 (86,3%) женщин с медианой возраста 56 [46; 65] лет и 17 (13,7%) мужчин с медианой возраста 57 [55; 64] лет.

В основную группу входили 35 человек (Me 54 [43; 61] года), в группу сравнения 1 – 38 человек (Me 56 [49; 63] лет), в группу сравнения 2 – 51 человек (Me 58 [48; 64] лет).

При анализе возраста дебюта заболевания у пациентов, включенных в исследование, было установлено, что синдромы диспепсии, анемический, дефицита витамина В<sub>12</sub> у больных АИГ чаще встречались в возрасте 30–39 лет (37,1%), при смешанном генезе гастрита (АИГ + *H. pylori*) – 40–49 (36,9%) и 50–59 (31,6%) лет, у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом – в возрасте 40–49 (43,2%) и 50–59 (37,3%) лет (рис. 1).

Длительность заболевания до установления диагноза АИГ в основной группе составила Me 7,3 [3,3; 12,4] года, а в группе сравнения 1 – Me 6,9 [4,8; 14,3] года. Выраженность и встречаемость гастроинтестинальных симптомов оценивали в соответствии с опросником GSRS в дебюте заболевания и на момент включения в исследование. В дебюте заболевания в основной группе и группе сравнения 1 отмечалось статистически значимое увеличение интенсивности постпрандиального дистресс-синдрома (в виде чувства распирания, переполнения в животе) (*p*=0,014

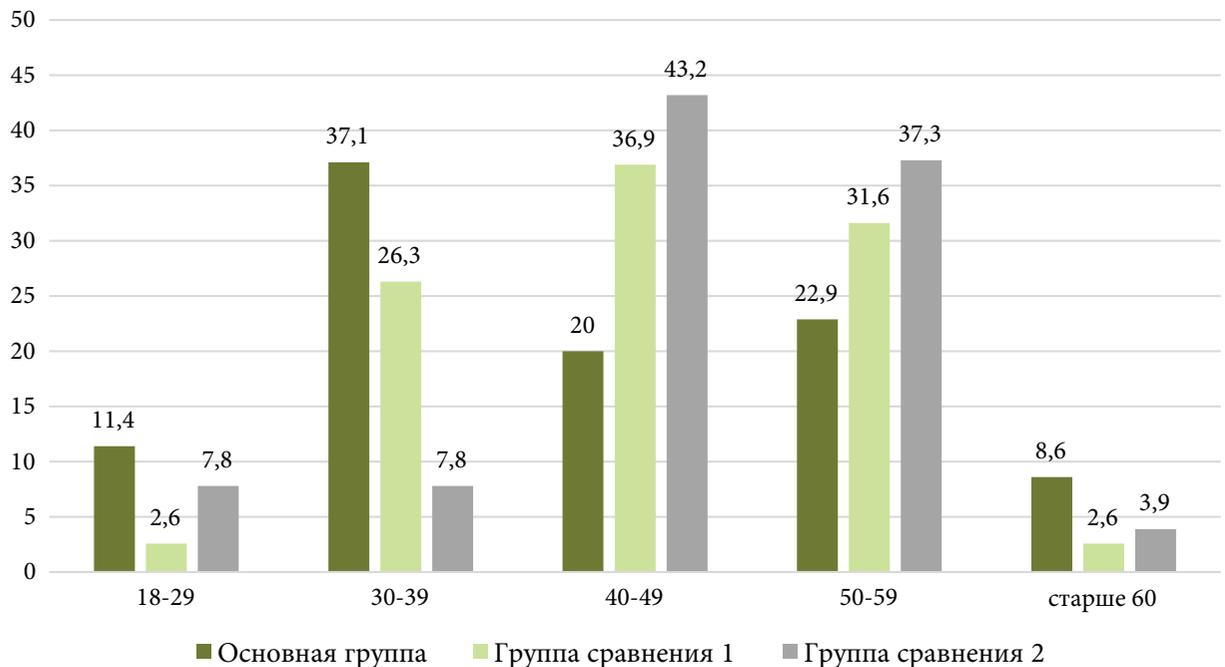


Рис. 1. Распространенность возраста пациентов, включенных в исследование, в дебюте заболевания в группах сравнения, %



и  $p=0,044$ , U-критерий Манна – Уитни), а также жалоб на урчание в животе ( $p=0,011$  и  $p=0,003$ , U-критерий Манна – Уитни), метеоризм ( $p=0,035$ , U-критерий Манна – Уитни) и синдром диареи ( $p=0,047$  и  $p=0,037$ , U-критерий Манна – Уитни). В группе пациентов с АИГ+ *H. Pylori* в дебюте заболевания было отмечено увеличение выраженности боли в верхних отделах живота по сравнению с основной группой и группой сравнения 2 ( $p=0,047$ , U-критерий Манна – Уитни).

На момент включения в исследование статистически значимых различий интенсивности гастроинтестинальных симптомов в группах сравнения не получено.

При анализе встречаемости симптомов, согласно опроснику GSRS, в дебюте заболевания у пациентов основной группы и группы сравнения 1 статистически значимо чаще отмечались жалобы на урчание в животе ( $p=0,031$ ,  $p=0,003$ , критерий Фишера), а также на проявления синдрома диареи в группе сравнения 1 ( $p=0,018$ , критерий Фишера).

На момент включения в исследование выявлено статистически достоверное повышение распространенности урчания в животе в основной группе ( $p=0,021$ , критерий Фишера), метеоризма в группе сравнения 1 ( $p=0,045$ , критерий Фишера). При анализе частоты встречаемости жалоб на эпигастральную боль, чувство тяжести и раннего насыщения статистически значимых различий не получено.

При анализе распространенности проявлений анемического синдрома в дебюте заболевания было отмечено, что такие симптомы, как общая слабость, утомляемость, головокружение, шум в ушах, одышка при привычной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, мелькание мушек перед глазами, статистически чаще встречались в основной группе и группе сравнения 1 ( $p=0,001$ , критерий Фишера). При оценке данных симптомов на момент включения в исследование было выявлено статистически значимое увеличение встречаемости проявлений общей слабости, утомляемости, головокружения, одышки при привычной физической нагрузке в основной группе и группе сравнения 1 ( $p=0,01$  и  $p=0,001$ , критерий Фишера), а также жалоб на учащенное сердцебиение и мелькание мушек перед глазами в основной группе ( $p=0,011$  и  $p=0,005$ , критерий Фишера), шум в ушах в группе сравнения 1 ( $p=0,025$ , критерий Фишера).

Анализ встречаемости симптомов сидеропенического синдрома у исследуемых пациентов выявил статистически значимое превалирование распространенности жалоб на сухость кожи, сухость и ломкость волос, истончение ногтей в основной группе и группе сравнения 1 как в дебюте заболевания ( $p=0,001$ , критерий Фишера), так и на момент включения в исследование ( $p=0,001$ , критерий Фишера).

При оценке встречаемости симптомов дефицита витамина  $B_{12}$  отмечалось статистически значимое увеличение распространенности жалоб на онемение и парестезии конечностей, шаткость при ходьбе,

жжение языка в группах пациентов с АИГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* в дебюте заболевания ( $p=0,001$ , критерий Фишера) и на момент включения в исследование ( $p=0,001$ , критерий Фишера).

Сопоставление данных о частоте встречаемости сопутствующей аутоиммунной патологии в исследуемых группах выявило статистически значимое увеличение распространенности аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у пациентов с АИГ по сравнению с *H. pylori*-ассоциированным гастритом без аутоиммунного поражения (основная группа ( $p=0,009$ , критерий Фишера) и группа сравнения 1 ( $p=0,001$ , критерий Фишера)). Распространенность других аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, витилиго, первичный билиарный холангит, статистически не различалась по группам сравнения.

При анализе сопутствующей терапии у пациентов, включенных в исследование, было выявлено, что статистически достоверно чаще курсы приема препаратов железа и витамина  $B_{12}$  в анамнезе по поводу их дефицита отмечены у пациентов основной группы ( $p=0,001$ , критерий Фишера) и группы сравнения 1 ( $p=0,001$ , критерий Фишера).

При сопоставлении данных о частоте встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по раку желудка установлено, что статистически значимо чаще анамнез был отягощен в группе с АИГ, ассоциированным с *H. pylori*, по сравнению с основной группой ( $p=0,021$ , критерий Фишера), статистически достоверных различий между группами с АИГ и *H. pylori*-ассоциированным гастритом не было получено ( $p=0,089$ , критерий Фишера).

При объективном осмотре статистически значимо чаще встречались проявления анемического синдрома, такие как бледность кожных покровов, у пациентов основной группы ( $p=0,001$ , критерий Фишера) и группы сравнения 1 ( $p=0,019$ , критерий Фишера), а также снижение тургора кожи в группе пациентов с АИГ без *H. pylori* ( $p=0,004$ , критерий Фишера).

При сравнении результатов ОАК пациентов, включенных в исследование, были выявлены статистически значимые изменения в основной группе и группе сравнения 1. В основной группе значения гемоглобина – 128 [115; 131] и средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) – 32,9 [30,9; 33,8] ( $p=0,009$  и  $p=0,014$ , U-критерий Манна – Уитни), а также в группе сравнения 1 показатели гемоглобина – 127,5 [113; 136], МСНС – 32,85 [31,3; 33,6] и среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) – 28 [25,6; 29,4] были статистически достоверно ниже при сопоставлении с группой сравнения 2 ( $p=0,034$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,042$ , U-критерий Манна – Уитни).

Анализ количественных показателей обмена железа выявил статистически значимое снижение в группах пациентов с АИГ и АИГ+ *H. pylori* уровня сывороточного железа – 13,6 [6,3; 17,4] и 12,7 [6,6; 18], ферритина – 18,2 [10,9; 34,9] и 16,1 [11,2; 31,7], а также повышение значений трансферрина – 3,1 [2,7; 3,5] и 3,1



[2,6; 3,2], увеличение ОЖСС – 70,2 [60,2; 84,3] и 71,5 [66,9; 81,6] ( $p=0,001$ , U-критерий Манна – Уитни). Снижение содержания ферритина констатировали при его уровне менее 30 мг/дл [5].

В основной группе и группе сравнения 1 наблюдалось статистически значимое снижение уровня витамина  $B_{12}$  – 156 [118; 177] и 245 [156; 412] ( $p=0,005$ , U-критерий Манна – Уитни) соответственно. При сравнении групп пациентов с АИГ без *H. pylori* и с АИГ, ассоциированным с *H. pylori*, отмечено статистически достоверно более выраженное снижение уровня витамина  $B_{12}$  у пациентов основной группы ( $p=0,002$ , критерий Манна – Уитни).

Каждому пациенту было проведено эндоскопическое исследование аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI. У всех участников исследования с АИГ были выявлены эндоскопические признаки атрофических изменений в теле желудка, имеющие статистическую значимость ( $p=0,001$ , критерий Фишера) по сравнению с пациентами группы *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

У 18 (24,6%) пациентов с АИГ при эндоскопическом исследовании были выявлены белые сферические очаги, являющиеся патогномоничными для АИГ и представляющие собой белесоватые, круглые, выступающие очаги вследствие кистозного расширения фундальных желез желудка [6]. Среди пациентов группы сравнения 2 данный эндоскопический признак не был определен.

У 14 (40%) больных с АИГ без инфицирования *H. pylori* наблюдались эндоскопические признаки атрофии и в антральном отделе. В то же время при морфологическом исследовании гистобиоптатов лишь у 4 (11,4%) пациентов определялись слабая атрофия и очаговая полная кишечная метаплазия. В группе пациентов с АИГ, ассоциированным с *H. pylori*, распространенность эндоскопических признаков мультифокального атрофического гастрита статистически значимо была выше ( $p=0,007$ , критерий Фишера) при сравнении с основной группой и без статистической значимости при сопоставлении с группой пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом ( $p=0,064$ , критерий Фишера).

В результате оценки полученных данных морфологического исследования гистобиоптатов с применением системы OLGA согласно Российскому пересмотру Международной классификации ХГ, выявлено, что в группах пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* превалировала степень воспаления III (54,3 и 60,5%) в сравнении с группой больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом, где преобладала степень II (56,8%), данные различия были статистически значимы ( $p=0,011$ , критерий Фишера). При анализе стадии гастрита было отмечено, что в основной группе и группе сравнения 1 чаще определялась стадия атрофии III в сопоставлении с группой сравнения 2, что имело статистическую значимость ( $p=0,001$ , критерий Фишера). При сопоставлении результатов градации стадии

гастрита согласно системе OLGA в группах пациентов с АИГ не получено статистически значимых различий ( $p=0,081$ , критерий Фишера). В то же время при анализе наличия и выраженности атрофии тела желудка в основной группе и группе сравнения 1 статистически достоверно превалировала выраженная атрофия ( $p=0,001$ , критерий Фишера), по данным Российского пересмотра Международной классификации ХГ относящаяся к стадии атрофии III (рис. 2). В группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в 51% случаев в теле желудка отмечено отсутствие морфологических данных по наличию атрофии. В группах пациентов с АИГ статистически достоверно чаще в теле желудка встречались такие изменения, как псевдопилорическая метаплазия ( $p=0,001$ ) и полная кишечная метаплазия ( $p=0,001$ ). Статистически значимых различий между пациентами основной группы и группы сравнения 1 по данным признакам не отмечено.

Дополнительно с вовлечением в патологический процесс тела желудка у пациентов с АИГ в сочетании с инфекцией *H. pylori* встречались изменения и в антральном отделе: в 44,7% случаев было отмечено наличие полной кишечной метаплазии, тип I, что имело статистическую достоверность ( $p=0,001$ , критерий Фишера) по сравнению с основной группой и было ассоциировано с инфицированием бактерией *H. pylori*.

## Обсуждение

Согласно представленным результатам проведенного клинического исследования, в группах пациентов с АИГ в дебюте заболевания отмечалось увеличение интенсивности симптомов постпрандиального дистресс-синдрома: чувства распираания, переполнения в животе после приема пищи, а также проявлений синдрома избыточного бактериального роста в виде метеоризма, диареи. У пациентов с АИГ+*H. pylori* дополнительно было выявлено увеличение выраженности боли в верхних отделах живота. АИГ характеризуется неоднородностью клинических проявлений – от бессимптомного течения до выраженных гастроинтестинальных симптомов [7, 8]. В литературе выделяется ассоциация АИГ с такими клиническими симптомами, как боль, дискомфорт, вздутие в верхней части живота, тошнота, ощущение раннего насыщения и переполнения [9, 10].

В нашем исследовании у 33 (45,2%) пациентов с АИГ наряду с симптомами диспепсии дополнительно встречались жалобы на наличие изжоги, а у 44 (60,2%) – на отрыжку кислым и горьким. На фоне развития гипохлоридрии, а следовательно, и гипергастринемии в результате потери части париетальных клеток на фоне иммуноопосредованного воспаления отмечается замедление поступательных движений желудка, вследствие чего увеличивается вероятность дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). У пациентов с АИГ симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни чаще связаны со слабокислыми и щелочными рефлюксами [11].

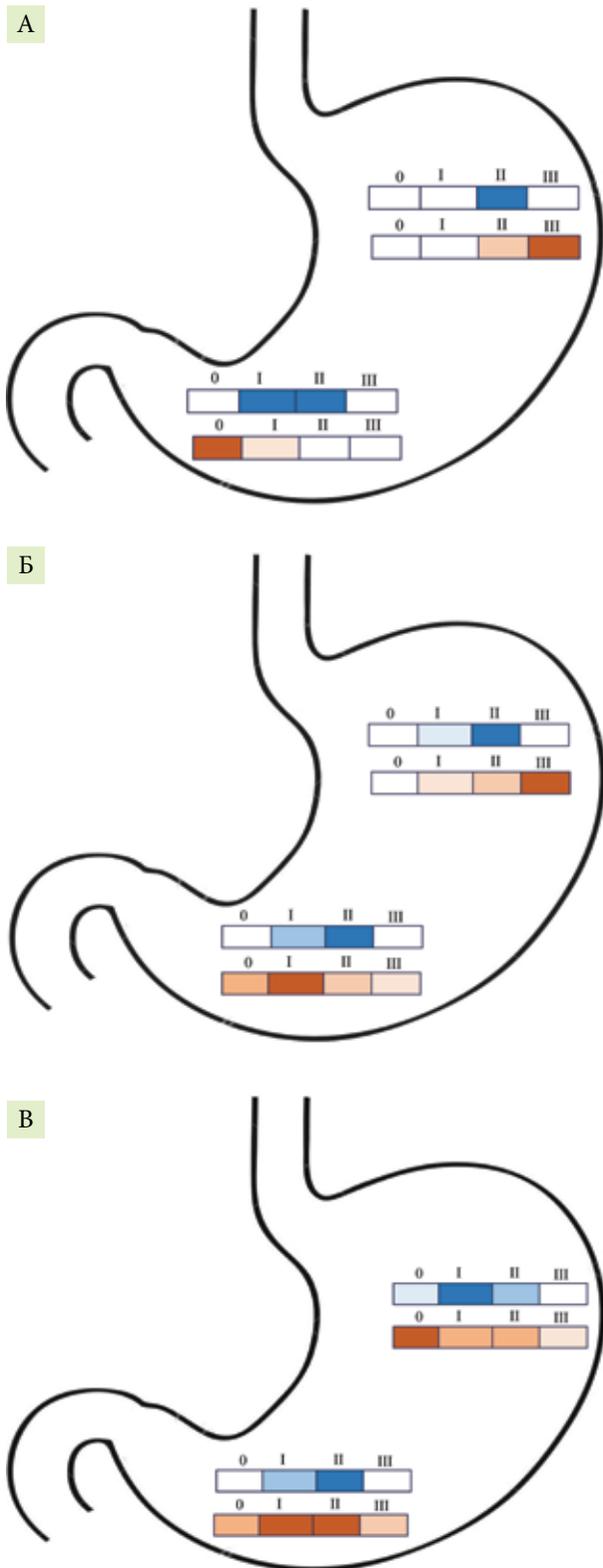


Рис. 2. Градация степени и стадии гастрита, согласно системе OLGA, в теле и антральном отделе желудка в группах сравнения (%): А – основная группа; Б – группа сравнения 1; В – группа сравнения 2

В дебюте заболевания у большинства больных АИГ определялись признаки дефицита железа, а также витамина В<sub>12</sub> со встречаемостью анемического синдрома в 88,6% случаев и сидеропенического синдрома в 77,1% случаев. Зачастую симптомы дефицита железа и витамина В<sub>12</sub> могут быть единственными проявлениями данного заболевания, что способствует задержке постановки диагноза, уводя диагностический поиск в неверном направлении. В действующих клинических рекомендациях по железодефицитной анемии отсутствуют указания о необходимости диагностики атрофических изменений, в том числе и аутоиммунного характера, во время проведения ЭГДС у молодых менструирующих женщин и в постменопаузе, а также у мужчин [12].

Значимым для ранней диагностики АИГ является выявление сопутствующих аутоиммунных заболеваний. В нашем исследовании у 45,7–55,3% пациентов с АИГ встречался АИТ. Среди пациентов с АИТ риск развития у них иммуноопосредованного воспаления в теле желудка повышен в 3–5 раз по сравнению с общей популяцией [13]. По данным литературы, также часто отмечается сочетание данного заболевания с сахарным диабетом 1-го типа, витилиго, аутоиммунным гепатитом, целиакией, ревматоидным артритом [14, 15]. У пациентов, включенных в исследование, не отмечено статистически значимой ассоциации с данными нозологиями.

Среди лабораторных показателей диагностической ценностью в отношении АИГ обладают выявление микроцитарной, гипохромной анемии, сниженные показатели сывороточного железа, ферритина, повышенные показатели трансферрина и ОЖСС, а также сниженный уровень витамина В<sub>12</sub>.

В комплексном подходе при подозрении на АИГ важное значение имеет проведение ЭГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса с забором гастробиоптатов по системе OLGA. При помощи эндоскопии высокого разрешения возможно визуализировать патогномичные признаки АИГ: прогрессирующую атрофию тела и свода желудка с определением кровеносных сосудов подслизистого слоя, при этом складки чаще сглажены или вовсе не определяются [16], признаки кишечной метаплазии в виде светло-голубых гребней и белых непрозрачных полей [17]. У пациентов с АИГ без анамнеза по инфицированию бактерией *H. pylori* эндоскопические изменения в большинстве случаев ограничиваются телом желудка. В нашем исследовании у 4 (11,4%) пациентов с АИГ с отрицательным анамнезом инфицирования *H. pylori* в антральном отделе были выявлены слабая атрофия и признаки очаговой полной кишечной метаплазии. Одной из возможных причин вовлечения антрального отдела желудка у пациентов данной группы может быть наличие ДГР с последующим повреждением СОЖ на фоне желчного рефлюкса. К патогномичным морфологическим признакам билиарного гастрита относят выражен-



ные регенераторные изменения эпителия (фовеолярная гиперплазия с гиперхромными ядрами клеток), наличие в собственной пластинке СОЖ отека с полнокровием сосудов, увеличение числа митозов, уменьшение продукции муцина [18, 19]. У 11,4% обследованных нами пациентов с изменениями в антральном отделе достоверных данных о наличии билиарного гастрита не было получено. Возможной причиной, объясняющей наличие атрофических изменений в СОЖ антрума у пациентов с негативным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*, может быть изменение микробиоты желудка на фоне развившейся гипохлоргидрии. В исследовании В. Parsons и соавт. [20] с использованием 16S рНК секвенирования у больных АИГ были определены наиболее часто встречающиеся микроорганизмы: *Streptococcaceae* (38%), *Prevotellaceae* (9%), *Flavobacteriaceae* (7%), *Campylobacteraceae* (7%), *Enterobacteriaceae* (5%) и *Pasteurellaceae* (5%). По данным нескольких исследований, было выявлено, что *Streptococcaceae*, а точнее *Streptococcus anginosus*, являются наиболее доминирующей группой у пациентов с АИГ, способной привести к развитию вторичного воспаления в СОЖ [21].

У пациентов с АИГ и *H. pylori* встречаются изменения как в теле желудка, так и в антральном отделе [22]. По данным морфологического исследования гистобиоптатов согласно системе OLGA, у пациентов с АИГ с различным статусом инфицирования

*H. pylori* чаще в теле желудка отмечались умеренное воспаление (II степени) и выраженная атрофия с признаками псевдопилорической и полной кишечной метаплазии, в большинстве случаев III стадии согласно Российскому пересмотру Международной классификации ХГ.

Выявление мультифокального атрофического гастрита у пациентов с текущей или предшествующей инфекцией *H. pylori* в большинстве случаев ограничивает специалистов только в отношении данного клинического сценария как единственной причины атрофии СОЖ, без диагностического поиска наличия возможного иммуноопосредованного воспаления в теле желудка.

## Заключение

Диагностика АИГ у пациентов с различным статусом инфицирования *H. pylori* нуждается в комплексном подходе. Важным является оценка клинических проявлений, анамнеза коморбидности с аутоиммунной патологией, результатов лабораторных исследований с акцентом на наличие признаков дефицита железа и витамина В<sub>12</sub>, эндоскопических методов исследования, а также данных гистологии гистобиоптатов из тела и антрального отдела желудка с оценкой наличия и выраженности воспаления и атрофии СОЖ, преимущественно в теле. ☉

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Литература

1. Ruge M., Meggio A., Pennelli G., et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system // Gut. 2007; 56 (5): 631–636.
2. Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭндО», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека». 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2).
3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, 2002.
4. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., et al. Drug-associated gastropathy: diagnostic criteria. Diagnostics. 2023; 13 (13): 2220.
5. DeLoughery T.G., Jackson C.S., Ko C.W., et al. AGA. Clinical practice update on management of iron deficiency anemia: expert review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2024; 22 (8): 1575–1583.
6. Omura H., Yoshida N., Hayashi T., et al. Interobserver agreement in detection of “white globe appearance” and the ability of educational lectures to improve the diagnosis of gastric lesions. Gastric Cancer. 2017; 20 (4): 620–628.
7. Ruge 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.
8. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review. World J. Gastroenterol. 2017; 23 (4): 563–572.
9. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. Acta Biomed. 2018; 89 (8-S): 88–92.
10. Rossi R.E., Elvevi A., Sciola V., et al. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options. World J. Gastroenterol. 2023; 29 (23): 3733–3747.
11. Gomez Cifuentes J.D., Sparkman J., Graham D.Y. Management of upper gastrointestinal symptoms in patients with autoimmune gastritis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2022; 38 (6): 600–606.
12. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Российское общество акушеров-гинекологов. Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Ассоциация



- «Эндоскопическое общество «РЭНДО». Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2).
13. De Block C.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J., et al. *Helicobacter pylori*, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type 1 diabetes mellitus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (2): 281–289.
  14. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89 (8-S): 100–103.
  15. Carabotti M., Lahner E., Esposito G., et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (1): e5784.
  16. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., et al. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig. Endosc.* 2022; 34 (4): 700–713.
  17. Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021; 161 (4): 1325–1332.
  18. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (5): 244–251.
  19. Livzan M.A., Mozgovi S.I., Gaus O.V., et al. Diagnostic Principles for Chronic Gastritis Associated with Duodenogastric Reflux. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (2): 186.
  20. Parsons B.N., Ijaz U.Z., D'Amore R., et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS. Pathog.* 2017; 13 (11): e1006653.
  21. Isakov V. Autoimmune gastritis studies and gastric cancer: True renaissance or bibliometric illusion. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (32): 3783–3790.
  22. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 54–70.

### Clinical, Endoscopic and Morphological Signs of Chronic Autoimmune Gastritis Taking into Account the Status of *Helicobacter pylori*

A.V. Gubanova, M.A. Livzan, PhD, Prof., S.I. Mozgovi, PhD

Omsk State Medical University

Contact person: Gubanova Anastasia Viktorovna, anasta589@rambler.ru

**Aim** – to study was to identify the most informative diagnostic signs of autoimmune inflammation depending on the status of *H. pylori* infection.

**Material and methods.** An open cross-sectional cohort study was conducted with the 124 subjects with chronic gastritis (CG) aged 18 to 75 years (median age 56 y.o. [47.5; 65]). The study group included 35 patients with autoimmune gastritis (AIG), median age 54 [43; 61] years. Comparison group 1 included 38 patients with *H. pylori*-associated and autoimmune gastritis, median age 56 [49; 63] years. Comparison group 2 consisted of 51 patients with *H. pylori*-associated gastritis, median age 58 [48; 64] years. Analysis of the severity and incidence of gastrointestinal symptoms in patients was performed using the GSRS questionnaire at the onset of the disease and at the time of inclusion in the study. The prevalence and intensity of manifestations of anemic, sideropenic syndromes, vitamin B<sub>12</sub> deficiency were assessed. Information on the presence of concomitant autoimmune diseases, iron deficiency and B<sub>12</sub> deficiency anemia was necessarily clarified. The results of laboratory studies, endoscopic and morphological examination of gastrobiopsies of the gastric mucosa (GM) with sampling according to the OLGA system were analyzed.

**Results.** The most informative diagnostic signs of AIG in patients with different status of *H. pylori* infection were identified: the presence of dyspepsia symptoms such as postprandial distress syndrome, as well as manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency, anemic and sideropenic syndromes, comorbidity with autoimmune thyroiditis, the presence of endoscopic and morphological signs of atrophy and intestinal metaplasia of the GM with mandatory involvement of the body of the stomach. In patients with AIG and the absence of *H. pylori* infection in the anamnesis, it is possible to identify signs of inflammation and atrophy of the antral GM due to modulation of the gastric microbiota against the background of hypochlorhydria.

**Conclusion.** The results of the study identified the most significant diagnostic signs of AIG in individuals with different *H. pylori* infection status, which can help the clinician to promptly recognize autoimmune inflammation in the GM. The presence of signs of atrophic changes in the antrum of the stomach in patients with AIG and a negative *H. pylori* status requires further study.

**Keywords:** autoimmune gastritis, informative signs, *Helicobacter pylori*, dyspepsia, chronic gastritis

<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

<sup>4</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Современные принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обзор последних Европейских рекомендаций

Е.А. Дубцова, д.м.н.<sup>1</sup>, А.В. Охлобыстин, к.м.н.<sup>2</sup>, Ю.В. Осипенко<sup>1</sup>,  
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, e.dubtsova@mknc.ru

Для цитирования: Дубцова Е.А., Охлобыстин А.В., Осипенко Ю.В., Бордин Д.С. Современные принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обзор последних Европейских рекомендаций. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-20-27

*Долгое время считалось, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является результатом недостаточности секреции ферментов и/или бикарбонатов поджелудочной железой. При этом ЭНПЖ оценивали у пациентов почти исключительно в контексте заболеваний поджелудочной железы: первоначально – хронического панкреатита и муковисцидоза, а позднее – рака поджелудочной железы и перенесенных резекционных операций на поджелудочной железе. К настоящему времени сформировалось понимание, что ЭНПЖ следует рассматривать не как изолированную патологию органа, а как синдром нарушения пищеварения. В этой связи диагностика и лечение ЭНПЖ должны выходить за рамки патологии поджелудочной железы. Поэтому ЭНПЖ определяется не только как недостаточность секреции ферментов, но и как недостаточность процессов переваривания и всасывания пищи, приводящая к недостаточности питания. Новая концепция диагностики и лечения ЭНПЖ представлена в опубликованных в 2024 г. Европейских междисциплинарных рекомендациях по диагностике и лечению ЭНПЖ. В статье рассматриваются ключевые принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, экзокринная недостаточность

## Определение понятия экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ)

Согласно Панъевропейскому консенсусу 2017 г., под ЭНПЖ принято понимать недостаточную секрецию ферментов поджелудочной железы (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протокового эпителия) [1]. В Европейских рекомендациях 2024 г. было расширено понятие ЭНПЖ, которую предлагается рассматривать как снижение внешней секреции поджелудочной железы и/или внутрипросветной активности панкреатических ферментов ниже уровня, обеспечивающего нормальное переваривание питательных веществ. ЭНПЖ

сочетается с нарушением всасывания питательных веществ и может приводить к возникновению симптомов со стороны кишечника и/или дефициту питательных веществ [2].

Основным фактором, определяющим наличие ЭНПЖ, является неспособность экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) доставлять в просвет кишки необходимое для пищеварения количество ферментов. На клинические проявления ЭНПЖ влияют и другие факторы, которые необходимо учитывать. Распространенными причинами снижения секреции являются потеря функционально-активной экзокринной паренхимы ПЖ, к которой приво-



дят такие заболевания, как хронический панкреатит (ХП), муковисцидоз, острый деструктивный панкреатит, резекция ПЖ, а также обструкция протоков ПЖ, например при раке поджелудочной железы (РПЖ) [3–6]. К развитию ЭНПЖ также могут приводить снижение постпрандиальной вагусной (вегетативный нервный отдел) и гормональной (низкий уровень холецистокинина и секретина) стимуляции секреции ПЖ после панкреатодуоденальной резекции, гастрэктомии или шунтирования желудка [7–10]. Таким образом, новые рекомендации детализировали утверждение Панъевропейского консенсуса о причинах ЭНПЖ.

В клинической манифестации ЭНПЖ, кроме снижения секреции ПЖ, могут принимать участие и другие факторы: анатомия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), внутрипросветный рН, компенсаторная активность непанкреатических пищеварительных ферментов, функция кишечника, пищевые привычки и потребности в питании [7, 8, 11]. Изменения верхних отделов ЖКТ вследствие хирургического вмешательства могут нарушать активацию протеаз (вследствие низкой секреции кишечной эндопептидазы) в просвете кишечника и смешивание панкреатических ферментов с химусом. При значении рН ниже 4 панкреатические ферменты инактивируются. Амилаза слюны, желудочный пепсин и липаза, кишечные дисахариды и пептидазы могут лишь частично компенсировать панкреатическую мальабсорбцию. На развитие симптомов и дефицита питательных веществ также могут влиять функция тонкой кишки, пищевые привычки и потребности в питании.

### Клиническое значение ЭНПЖ

Клиническое значение ЭНПЖ состоит в развитии кишечных симптомов и дефиците питательных веществ, что существенно влияет на качество жизни и увеличивает риск долговременных осложнений, связанных с неполноценностью питания.

Кишечные симптомы, возникающие вследствие ЭНПЖ, включают диарею, стеаторею, метеоризм, спастические боли и вздутие живота [12]. Дефицит питательных веществ обычно наиболее ярко проявляется в отношении белков, жирорастворимых витаминов и микроэлементов, что в тяжелых случаях приводит к потере веса, остеопорозу и саркопении [12–14]. У пациентов развивается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и другие нарушения кишечного микробиома [15–17]. Из-за многообразия влияющих факторов наблюдается высокая вариабельность симптомов и последствий ЭНПЖ у разных пациентов.

### Диагностика ЭНПЖ

Большинство заболеваний ПЖ приводит к развитию ЭНПЖ той или иной степени. Соответственно, наличие панкреатической патологии является показанием для выявления ЭНПЖ. Среди всех заболеваний наибольшая вероятность развития ЭНПЖ наблюдается при муковисцидозе, ХП, РПЖ, а также у пациен-

тов, перенесших острый деструктивный панкреатит и оперативные вмешательства на ПЖ. Кроме того, если есть симптомы мальабсорбции и мальдигестии, особенно в случаях стеатореи или хронической диареи, при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность клинических проявлений ЭНПЖ [2].

Рекомендации по ЭНПЖ подтверждают известные наблюдения, что помимо заболеваний, связанных непосредственно с ПЖ, определенную роль в развитии ЭНПЖ может играть снижение эндогенной стимуляции при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, после операций на ЖКТ, в частности резекции желудка или гастрэктомии. Кроме того, ЭНПЖ была выявлена примерно у 50% пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (1-го типа) и у 30–50% пациентов с инсулиннезависимым диабетом [1] вследствие атрофии экзокринной части ПЖ [18]. Причиной ЭНПЖ может быть редкая врожденная патология, в частности синдромы Швахмана – Даймонда и Йохансона – Близзарда, врожденная ферментная недостаточность трипсиногена или энтеропептидазы (энтерокиназы), а также изолированный дефицит амилазы, липазы или других протеаз [1].

Диагностика ЭНПЖ должна основываться на комплексной оценке анамнеза, клинических симптомов, трофологического статуса и функции ПЖ. По мнению экспертов, при диагнозе ЭНПЖ не всегда требуется проведение функциональных исследований ПЖ у пациентов с раком головки ПЖ либо перенесших панкреатодуоденальную резекцию или тотальную панкреатэктомию. В этих случаях вероятность ЭНПЖ превышает 90% [5, 19, 20]. Поэтому назначение ферментозаместительной терапии (ФЗТ) таким пациентам возможно после оценки симптомов и нутритивного статуса без определения функции ПЖ. Клинические проявления ЭНПЖ представляют собой преимущественно симптомы мальабсорбции, но они не являются специфичными для ЭНПЖ, что осложняет ее диагностику, особенно у пациентов с невыявленным заболеванием ПЖ. К наиболее частым симптомам ЭНПЖ относят стеаторею, полифекалию с неприятным запахом, диарею, метеоризм, вздутие живота, дискомфорт в животе и снижение веса. Дополнительно проводится оценка нутритивного статуса и исследование функции ПЖ [2].

Поскольку ЭНПЖ приводит к дефициту нутриентов, оценка нутритивного статуса, хоть и не носит специфического характера, может помочь в ее диагностике. Для этого используются антропометрические параметры и ряд показателей крови. К антропометрическим параметрам относят массу, индекс массы и потерю массы тела, безжировую и мышечную массу тела. Однако эти параметры не являются достаточно чувствительными, поэтому их рекомендовано оценивать в динамике. Некоторые показатели крови, такие как уровни жирорастворимых витаминов, микроэлементов (магний, селен и цинк) сыворотки и белков плазмы крови (ретинол-связывающий белок, альбумин и преальбумин),

могут иметь диагностическую ценность при ЭНПЖ [21–23]. Но поскольку доказательная база в их отношении ограничена, четкие рекомендации на текущий момент предоставить невозможно.

Существует несколько методов для определения секреции ПЖ, среди которых имеются прямые и косвенные, инвазивные и неинвазивные.

Прямые инвазивные тесты позволяют точно оценить стимулированную секрецию ПЖ методом количественного определения бикарбонатов и ферментов в дуоденальном содержимом, полученном при помощи назодуоденального зонда или эндоскопа после внутривенного введения секретина и холецистокинина [1, 24, 25]. Однако они не определяют способность выделяемых ферментов переваривать поступающую в организм пищу, что наряду с их инвазивностью и сложностью воспроизведения не позволяет применять их в клинической практике. Таким образом, в рекомендациях признано нецелесообразным использование прямых инвазивных методов диагностики ЭНПЖ.

Большинство консенсусов [1, 2, 26, 27] рекомендует оценку активности фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) в качестве основного неинвазивного метода количественного определения секреции ПЖ. Но этот метод имеет ряд недостатков, которые необходимо учитывать при его применении. Во-первых, низкая специфичность приводит к низкой диагностической точности. Во-вторых, не существует четких пороговых значений для определения ЭНПЖ, хотя часто используется уровень в 200 мкг/г [28]. Общепринятым является утверждение, что чем ниже концентрация ФЭ-1, тем выше вероятность ЭНПЖ. В-третьих, существует риск получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Особенно важно учитывать вероятность ложноположительных результатов у пациентов с диареей из-за разжижения фекалий [29]. Кроме того, метод не позволяет оценить эффективность ФЗТ. Фекальная эластаза-1 является маркером ЭНПЖ при первичном поражении паренхимы поджелудочной железы. При этом данный показатель может быть в норме при вторичной ЭНПЖ. В этом случае для подтверждения панкреатической недостаточности следует опираться на клиническую картину и нутритивные маркеры.

Для диагностики стеатореи золотым стандартом является определение коэффициента абсорбции жира (КАЖ). Суть метода состоит в количественном определении потери жиров с калом в течение 72 часов. Анализ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день, в течение пяти дней, и сбора общего количества фекалий, выведенных из организма в течение последних трех дней из этого пятидневного периода. Патологическим считается показатель КАЖ < 93% [30]. Этот метод является сложным в исполнении, неудобным и не позволяет дифференцировать стеаторею, вызванную ЭНПЖ, от других причин мальабсорбции жиров.

Дыхательный тест с использованием смешанных <sup>13</sup>С-триглицеридов считают приемлемой альтернативой

КАЖ для диагностики ЭНПЖ и оценки эффективности ФЗТ в клинической практике [31, 32]. Однако этот метод не является широкодоступным и может давать ложноположительные результаты у пациентов с непанкреатическими причинами мальабсорбции жиров.

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ большинство исследователей рекомендуют использовать в клинической практике неинвазивные методы исследования, такие как ФЭ-1- и дыхательный тест с использованием смешанных <sup>13</sup>С-триглицеридов [1, 26, 27], в том числе и консенсус по ЭНПЖ 2024 г. [2].

Помимо перечисленных, существует методика оценки внешнесекреторной функции ПЖ, основанная на выполнении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии со стимуляцией секретинном. Метод позволяет оценить как структурные, так и функциональные изменения ПЖ и заключается в оценке наполнения двенадцатиперстной кишки, протоковой секреции и кровотока ПЖ до и после внутривенного введения секретина [33]. Данный метод позволяет качественно и количественно оценить экзокринную секрецию ПЖ [34, 35], однако его применение ограничено из-за недоступности секретина во многих странах, включая РФ.

В ряде случаев, когда отсутствует возможность определить наличие ЭНПЖ на основании оценки клинических проявлений, нутритивного статуса и функции ПЖ, эксперты предлагают оценивать ответ на эмпирическую ФЗТ. Так, в Панъевропейском консенсусе предлагается назначить ФЗТ *ex juvantibus* на 4–6 недель [1]. У пациентов с подтвержденным заболеванием ПЖ уменьшение клинических проявлений и улучшение пищевого статуса на фоне ФЗТ может помочь в диагностике ЭНПЖ, однако доказательных данных, подтверждающих этот подход, недостаточно [2].

### Лечение ЭНПЖ

Согласно подавляющему большинству исследований, показаниями к лечению ЭНПЖ является необходимость купирования клинической симптоматики и предотвращения дефицита питательных веществ из-за мальдигестии, мальабсорбции и нарушения обмена нутриентов [36–38]. Применение ФЗТ способствует увеличению абсорбции жиров и белков, поэтому ее назначение показано всем пациентам с ЭНПЖ, развившейся после острого панкреатита и вследствие ХП, РПЖ, муковисцидоза, после операций на ПЖ и, вероятно, при других метаболических или гастроэнтерологических состояниях. ФЗТ уменьшает экскрецию жиров с калом и улучшает КАЖ и коэффициент абсорбции азота по сравнению с исходным уровнем и плацебо [3, 39]. Кроме того, ФЗТ уменьшает потерю веса после острого панкреатита [40], способствует нормализации веса, трофологического статуса и качества жизни при ХП [41–43], а также увеличивает массу тела и уменьшает симптомы мальдигестии при РПЖ [3, 5]. На настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, выполненных в течение продолжительного времени, достаточного, чтобы оценить влияние ФЗТ на риск осложнений



и смертность пациентов с ЭНПЖ. Однако поскольку основным клиническим последствием ЭНПЖ является мальнутриция, которая связана с неблагоприятными исходами при различных заболеваниях ПЖ, целесообразно рассматривать ФЗТ как способ снижения риска развития осложнений и смертности, ассоциированных с ЭНПЖ [5, 44–46].

Для лечения больных, страдающих ЭНПЖ, в качестве препарата первой линии используют панкреатин свиного происхождения. Для пациентов, придерживающихся специальной диеты, например вегетарианской, или не употребляющих свинину по религиозным соображениям, разрабатываются препараты растительного или грибкового происхождения. Однако их эффективность не доказана должным образом. Консенсус рекомендует перед началом лечения информировать пациентов о свином происхождении панкреатина.

Считается, что для достижения оптимального клинического эффекта препараты ФЗТ должны хорошо смешиваться с химусом, противостоять инактивации желудочным соком, выводиться из желудка вместе с питательными веществами и быстро высвободить ферменты в проксимальном отделе тонкой кишки [47, 48]. Доказано, что размер частиц панкреатина влияет на его клиническую эффективность [49–51]. Лучшее диспергирование и одновременная эвакуация с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку достигается при размере частиц менее 2 мм [1, 52–56]. Важно отметить, что препараты панкреатических ферментов чувствительны к рН. Поэтому подавляющее большинство экспертов считает, что наиболее эффективной формой панкреатина при ЭНПЖ являются гранулы маленького размера, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. На сегодняшний день только минимикросферы панкреатина соответствуют данному требованию к размеру частиц (Креон®) [47]. Таблетированный панкреатин обладает крайне низкой эффективностью и не рекомендован к применению.

Доступные на сегодня препараты панкреатина могут различаться по содержанию липаз, амилаз и протеаз, но классифицируются в зависимости именно от их липазной активности [47, 52, 57]. Дозировка ФЗТ основывается на активности липазы. Согласно Пань-европейскому консенсусу 2017 г. [1], начальная доза липазы в двенадцатиперстной кишке должна составлять примерно 10% от физиологически секретируемой. Однако рандомизированных исследований, касающихся сравнения доз ФЗТ, не проводилось. Новый консенсус [2] констатирует, что начальные дозы ФЗТ различаются в зависимости от возраста пациента (взрослый или ребенок), степени тяжести ЭНПЖ и содержания жиров в пище. Некоторые консенсусы [58, 59], в том числе и Российский [26], рекомендуют начинать с дозы 25 000–40 000 ЕД липазы за один прием пищи, однако доказательств эффективности доз ниже 40 000 ЕД недостаточно. При этом доказано, что у взрослых пациентов, особенно у пациентов с тяжелой ЭНПЖ, эффективным

является применение минимальной дозы 40 000–50 000 ЕД липазы во время основных приемов пищи и половины этой дозы (20 000–25 000 ЕД) во время перекусов [60, 61].

Начальная доза липазы для детей рассчитывается, исходя из массы тела (500–2500 ЕД липазы/кг/еды) или содержания жиров в пище (500–4000 ЕД липазы/граммов жиров/сутки). Начальная доза ФЗТ для младенцев базируется на консенсусе экспертов, поскольку имеющихся данных недостаточно. Рекомендуется вводить 5000 ЕД липазы на одно грудное кормление или 100–120 мл детской смеси [59, 62–64].

Препараты ФЗТ следует принимать во время основных приемов пищи и перекусов, что обеспечивает смешивание ферментов и химуса и повышает их эффективность, поскольку достигается имитация действия эндогенных ферментов ПЖ [65]. В рандомизированном перекрестном исследовании было проведено сравнение трех схем приема ферментов: перед едой, после еды и во время еды. Исследование показало наибольший эффект при приеме ферментов во время еды [66]. Последние руководства рекомендуют принимать панкреатические ферменты с пищей, включая перекусы, содержащей жиры, белки и полисахариды, но не продукты на основе дисахаридов, таких как сахарные кондитерские изделия и большинство фруктов [1, 67].

Критерием эффективности ФЗТ является устранение дефицита питательных веществ и облегчение симптомов, связанных с ЭНПЖ. Если некоторые симптомы или дефицит питательных веществ устраняются или уменьшаются в клинически значимой степени, эффект расценивается как частичный.

ФЗТ способствует повышению сывороточных уровней питательных веществ и уменьшению желудочно-кишечных симптомов, а также улучшает качество жизни пациентов [5]. Так, основным показателем эффективности лечения пациентов с муковисцидозом явилось улучшение трофологического статуса [47]. Долгосрочные исследования ФЗТ показали клинически и статистически значимое улучшение параметров трофологического статуса, в частности массы тела и симптомов, связанных с ЭНПЖ, через 6–12 месяцев после начала лечения [41, 68, 69]. У некоторых пациентов могут сохраняться симптомы мальдигестии при применении ФЗТ, но при этом наблюдается значительное уменьшение диареи/стеатореи, потери веса, периодических болей и улучшение общего качества жизни [41, 42]. У больных РПЖ ФЗТ может увеличивать выживаемость и улучшить качество жизни [5, 70].

При полном или частичном отсутствии ответа на ФЗТ рекомендуется в первую очередь определить приверженность лечению и правильность назначения ферментных препаратов. В дальнейшем рекомендуется увеличение начальной дозы в 2–3 раза и/или назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) для достижения соответствующего терапевтического ответа [1, 42]. Максимальная доза ферментов не установлена. ИПП можно добавлять для оптимизации высвобождения ферментов и улучшения их активности в условиях

низкого внутрипросветного pH [71]. При отсутствии эффекта ФЗТ необходимо исключить сопутствующие заболевания органов пищеварения, которые могут имитировать ЭНПЖ: такие как избыточный рост кишечных бактерий, целиакия, пищевая непереносимость, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, лямблиоз, медикаментозная диарея, мальабсорбция желчных кислот, микроскопический колит и рак толстой кишки [15, 72, 73].

Применение ФЗТ обычно не вызывает серьезных побочных реакций. При применении высоких доз панкреатина могут отмечаться тошнота, запор и диарея, которые связаны с транзиторными кишечными расстройствами [74].

ФЗТ не имеет серьезных побочных реакций, а большинство зарегистрированных симптомов связаны с первичным заболеванием. Другие симптомы регистрировались крайне редко. Предполагается, что они могут быть связаны с индивидуальной гиперчувствительностью к лекарственным средствам [75]. Большинство исследований с использованием ФЗТ показали, что побочные реакции, возникающие на фоне лечения, сопоставимы с реакциями на применение плацебо и обычно согласуются с первичным заболеванием [3, 76, 77], лекарственных взаимодействий не выявлено [78]. Также не предполагается угнетения функции поджелудочной железы, даже на фоне длительного применения [79]. У детей с муковисцидозом описаны случаи дозозависимой гиперурикозурии из-за высокого содержания пуринов в препарате. В связи с этим рекомендуется

с осторожностью применять ФЗТ у пациентов с подагрой, гиперурикемией или почечной недостаточностью [74]. Применение высоких доз препаратов панкреатических ферментов предыдущих поколений повышало риск развития фиброзной колонопатии [78, 80], однако это было связано с оболочками лекарственных форм, содержащих сополимер метакриловой кислоты, и также описано у пациентов, принимавших другие лекарственные препараты [74, 77, 81].

## Заключение

Таким образом, ЭНПЖ следует рассматривать не как изолированную патологию органа, а как синдром нарушения пищеварения. ЭНПЖ – это не только недостаточность секреции ферментов, но и недостаточность процессов переваривания и всасывания пищи, приводящая к недостаточности питания. Поэтому диагностика и лечение ЭНПЖ должны выходить за рамки поджелудочной железы. Диагностика ЭНПЖ требует комплексного подхода и основывается на оценке анамнеза, клинических симптомов, трофологического статуса и функции ПЖ. Своевременная диагностика ЭНПЖ и адекватная ферментозаместительная терапия являются профилактикой нарушения трофологического статуса, а современные препараты панкреатина, представляющие собой гранулы размерами менее 2 мм, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, являются эффективными и безопасными средствами для коррекции экзокринной функции поджелудочной железы. ●

## Литература

1. Lóhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5 (2): 153–199.
2. Dominguez-Muñoz J.E., Vujasinovic M., de la Iglesia D., et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13 (1): 125–172.
3. De la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66 (8): 1354–1355.
4. Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Baston-Rey I., et al. exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019; 64 (7): 1985–2005.
5. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8 (9): 1115–1125.
6. Scholten L., Stoop T.F., Del Chiaro M., et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. *Br. J. Surg.* 2019; 106 (13): 1735–1746.
7. Chaudhary A., Domínguez-Muñoz J.E., Layer P., Lerch M.M. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig. Dis.* 2020; 38 (1): 53–68.
8. Beger H.G., Mayer B., Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – results of a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2020; 22 (6): 809–820.
9. Straatman J., Wiegel J., van der Wielen N., et al. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. *Dig. Surg.* 2017; 34 (5): 364–370.
10. Uribarri-Gonzalez L., Nieto-Garcia L., Martis-Sueiro A., Dominguez-Munoz J.E. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021; 17 (10): 1766–1772.
11. Layer P., Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999; 28 (1): 3–10.

12. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015; 15 (6): 589–597.
13. Kuan L.L., Dennison A.R., Garcea G. Prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis: a review of the literature. *World J. Surg.* 2021; 45 (2): 590–597.
14. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2016; 16 (6): 988–94.
15. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4 (5): 697–705.
16. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019; 10 (9): e00072.
17. Frost F., Kacprowski T., Ruhlemann M., et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. *Gut.* 2021; 70 (3): 522–530.
18. Lohr M., Kloppel G. The pancreas in chronic type 1 diabetes: Beta cell content, exocrine atrophy and angiopathy. *Verh. Dtsch. Ges Pathol.* 1987; 71: 114–119.
19. Tseng D.S., Molenaar I.Q., Besselink M.G., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. *Pancreas.* 2016; 45 (3): 325–330.
20. Kroon V.J., Daamen L.A., Tseng D.S.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatoduodenectomy: a prospective bi-center study. *Pancreatol.* 2022; 22 (7): 1020–1027.
21. Jalal M., Campbell J.A., Tesfaye S., et al. Yield of testing for micronutrient deficiencies associated with pancreatic exocrine insufficiency in a clinical setting: an observational study. *World j. Clin. Cases.* 2021; 9 (36): 11320–11329.
22. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; 12 (4): 305–310.
23. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (5): 600–607.
24. Del Rosario M.A., Fitzgerald J.F., Gupta S.K., Croffie J.M. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystokinin. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31 (1): 28–32.
25. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G., et al. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (2): 297–301.
26. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017; 2: 105–113.
27. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (8): 13–26.
28. Dominguez-Munoz J.E., Hard P.D., Lerch M.M., Löhr M.J. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (5): 1119–1130.
29. Fischer B., Hoh S., Wehler M., et al. Faecal elastase-1: Lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36: 771–774.
30. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Eng. J. Med.* 1973; 288: 813–815.
31. Keller J., Hammer H.F., Afolabi P.R., et al. European guideline on indications, performance and clinical impact of (13) C-breath tests in adult and pediatric patients: an EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9 (5): 598–625.
32. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 484–488.
33. Sanyal R., Stevens T., Novak E., et al. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 198: 124–132.
34. Bali M.A., Sztantics A., Metens T., et al. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *Eur. Radiol.* 2005; 15 (10): 2110–2121.
35. Manfredi R., Brizi M.G., Tancioni V., et al. Magnetic resonance pancreatography (MRP): morphology and function. *Rays.* 2001; 26 (2): 127–133.
36. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013; 144 (6): 1282–1291.e3.
37. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., et al. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr. Clin. Pract.* 2010; 25 (4): 362–370.
38. Duggan S.N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc. Nutr.Soc.* 2017; 76 (4): 484–194.

39. Gan C., Chen Y.H., Liu L., et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (55): 94920–31.
40. Kahl S., Schutte K., Glasbrenner B., et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. *JOP*. 2014; 15 (2): 165–174.
41. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A., et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33 (10): 1152–1161.
42. D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas*. 2014; 43 (6): 834–841.
43. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13 (2): 133–139.
44. De la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-Garcia J., et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52 (8): e63–e72.
45. Roberts K.J., Bannister C.A., Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: results of a population based study. *Pancreatology*. 2019; 19 (1): 114–121.
46. Roberts K.J., Schrem H., Hodson J., et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (10): 859–867.
47. Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Gubergrits N.B., et al. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R D*. 2020; 20 (4): 369–376.
48. Layer P., Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1994; 15 (1): 1–11.
49. Kühnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluß der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. *Z. Gastroenterol.* 1991; 29: 417–421.
50. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., et al. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1996; 10 (5): 771–775.
51. Shandro B.M., Nagarajah R., Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2018; 9 (5): 39–46.
52. Löhr J.M., Hummel F.M., Pirilis K.T., et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21 (9): 1024–1031.
53. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology*. 1988; 94 (6): 1315–1325.
54. Stead R.J., Skypala I., Hodson M.E., Batten J.C. Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparation. *Thorax*. 1987; 42 (7): 533–537.
55. Norregaard P., Lysgaard Madsen J., Larsen S., Worning H. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10 (3): 427–432.
56. Mundlos S., Kühnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut*. 1990; 31 (11): 1324–1328.
57. Shrikhande S.V., Prasad V.G.M., Dominguez-Munoz J.E., et al. In vitro comparison of pancreatic enzyme preparations available in the Indian market. *Drug Des Devel. Ther.* 2021; 15: 3835–3843.
58. Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A., et al. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 24 (1): 117–123.
59. Working Party of the Australasian Pancreatic C., Smith R.C., Smith S.F., Wilson J., et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2016; 16 (2): 164–180.
60. Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B., et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18 (8): 847–854.
61. De-Madaria E., Abad-Gonzalez A., Aparicio J.R., et al. The Spanish pancreatic club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology*. 2013; 13 (1): 18–28.
62. Turck D., Braegger C.P., Colombo C., et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition*. 2016; 35 (3): 557–577.
63. Borowitz D., Gelfond D., Maguiness K., et al. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 784–785.
64. Ng C., Major G., Smyth A.R. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 8 (8): CD013488.
65. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005; 54 (6): vi1–28.
66. Dominguez-Munoz J., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic

- insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (8): 993–1000.
67. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020; 39 (3): 612–631.
  68. Layer P., Kashirskaya N., Gubergits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (20): 2430.
  69. Dunleavy L., Al-Mukhtar A., Halliday V. Pancreatic enzyme replacement therapy following surgery for pancreatic cancer: an exploration of patient self-management. *Clin. nutrition ESPEN.* 2018; 26: 97–103.
  70. Landers A., Donaldson F., Brown H., et al. The impact of pancreatic enzyme replacement therapy on patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and narrative synthesis. *Pancreas.* 2022; 51 (5): 405–414.
  71. Dominguez-Munoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (5): 349–354.
  72. Chonchubhair H.M.N., Bashir Y., Dobson M., et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2018;18 (4): 379–385.
  73. Muniz C.K., dos Santos J.S., Pfrimer K., et al. Nutritional status, fecal elastase-1, and <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test in the long-term after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas.* 2014; 43 (3): 445–450.
  74. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy.* 2007; 27 (6): 910–920.
  75. Bergner A., Bergner R.K. Pulmonary hypersensitivity associated with pancreatin powder exposure. *Pediatrics.* 1975; 55 (6): 814–817.
  76. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (10): 2276–2286.
  77. Taylor C., Thieroff-Ekerdt R., Shiff S., et al. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (5): 675–680.
  78. Giuliano C.A., Dehoorne-Smith M.L., Kale-Pradhan P.B. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45 (5): 658–666.
  79. Листок-вкладыш Креон® 25 000, капсулы кишечнорастворимые, 25 000 ЕД, ЛП-№(005828)-(ПГ-РУ).
  80. FitzSimmons S.C., Burkhardt G.A., Borowitz D., et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N. Eng. J. Med.* 1997; 336: 1283–1289.
  81. Serban D.E., Florescu P., Miu N. Fibrosing colonopathy revealing cystic fibrosis in a neonate before any pancreatic enzyme supplementation. *J. Pediatr. Nutr.* 2002; 35 (3): 356–359.

## Modern Principles of Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency: a Review of the Latest European Guidelines

E.A. Dubtsova, PhD<sup>1</sup>, A.V. Okhlobystin, PhD<sup>2</sup>, Yu.V. Osipenko<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow

<sup>4</sup>Tver State Medical University

Contact person: Elena A. Dubtsova, e.dubtsova@mknc.ru

*For a long time, exocrine pancreatic insufficiency (EPI) was considered to be the result of insufficient secretion of enzymes and/or bicarbonates by the pancreas. At the same time, EPI was assessed in patients almost exclusively in the context of pancreatic diseases: initially, chronic pancreatitis and cystic fibrosis, and later, pancreatic cancer and previous pancreatic resection operations. By now, it has become clear that EPI should not be considered as an isolated pathology of the organ, but as a syndrome of digestive disorders. In this regard, the diagnosis and treatment of EPI should go beyond the pancreas. Therefore, EPI is defined not only as a deficiency of enzyme secretion, but also as a deficiency of the processes of digestion and absorption of food, leading to malnutrition. A new concept for the diagnosis and treatment of EPI is presented in the European multidisciplinary guidelines for the diagnosis and treatment of EPI published in 2024. The article discusses the key principles of diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency.*

**Keywords:** pancreas, exocrine insufficiency

# Патофизиология образования антимитохондриальных антител при первичном билиарном холангите. Имеется ли дисфункция иммунной системы при ПБХ?

В.И. Решетняк, д.м.н., проф., И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-28-39

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, относящееся к холангиопатиям. Важную роль в диагностике классического ПБХ играет выявление антимитохондриальных антител (АМА). Доказано, что АМА образуются к антигену дигидролипоилтрансацилазе пируватдегидрогеназного (Е2 ПДГ) комплекса, который локализован на внутренней мембране митохондрий. Потеря иммунной толерантности к Е2 ПДГ при ПБХ считается фактором, который запускает механизм образования АМА и иммуноопосредованное разрушение ими билиарных эпителиальных клеток (БЭК, холангиоцитов), выстилающих внутрипеченочные желчные протоки малого и среднего размеров. При этом известно, что Е2 ПДГ – комплекс присутствует не только в БЭК, но содержится в митохондриях всех ядросодержащих клеток. В связи с этим остается открытым вопрос, почему только Е2 ПДГ мелких холангиоцитов становится мишенью для аутоиммунной атаки. Образование АМА в доклинической стадии заболевания послужило основанием для утверждения, что они запускают процесс повреждения и гибели холангиоцитов, что позволяет считать ПБХ истинным аутоиммунным заболеванием. Однако не существует никаких доказательств повреждающего действия АМА на холангиоциты, выстилающие только мелкие (внутридольковые, междольковые и септальные) желчные протоки. Появившиеся новые научные данные о нарушении выработки бикарбоната холангиоцитами уже в асимптоматической стадии ПБХ позволили авторам этого обзора впервые высказать следующие предположения:

- повреждающим фактором для мелких холангиоцитов являются желчные кислоты, а не АМА;
- желчные кислоты запускают процесс старения и апоптоза в мелких холангиоцитах, что приводит к развитию дуктулопении;
- желчные кислоты создают условия для доступа к внутренней мембране митохондрий мелких холангиоцитов и к Е2 ПДГ – комплексу;
- наличие липоевой кислоты в Е2-субъединице ПДГ-комплекса и ее взаимодействие с желчными кислотами приводит к иммуномодификации и приобретению неоантигенных свойств Е2 ПДГ в мелких БЭК;
- приобретение неоантигенных свойств Е2 ПДГ – комплексом в мелких, подвергающихся апоптозу холангиоцитах приводит к тому, что нормальная (здоровая) иммунная система распознает его как чужеродный антиген, запуская выработку АМА. Поэтому наличие АМА при ПБХ является признаком органоспецифического, а не истинного аутоиммунного заболевания.

В обзоре также представлены механизмы повреждения мелких и отсутствия повреждения крупных холангиоцитов при ПБХ.

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, желчные кислоты, антимитохондриальные антитела, дигидролипоилтрансацилаза пируватдегидрогеназного комплекса, холангиоциты

## Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с деструкцией, апоптозом и некрозом эпителия преимущественно мелких внутридольковых и септальных желчных протоков, с развитием дуктулопии и холестаза, в терминальной стадии которого развивается цирроз печени [1, 2].

Краеугольным камнем в диагностике ПБХ является обнаружение АМА и/или специфических для ПБХ антинуклеарных антител (АНА) при обследовании пациентов с холестатическими заболеваниями печени [3, 4]. Специфичность наличия в плазме крови антимитохондриальных аутоантител (АМА) достигает более 95% [5], и это служит одним из определяющих признаков развивающегося в мелких холангиоцитах патологического процесса [5]. Метаанализ 2014 г., включавший 24 исследования, показал, что суммарная чувствительность и специфичность АМА в диагностике ПБХ составляет 84,5 и 97,8% соответственно [6]. АМА обнаруживаются у пациентов уже в бессимптомной стадии ПБХ, что указывает на их участие в механизме развития заболевания. Наличие АМА и АНА послужило поводом считать ПБХ прототипом аутоиммунного заболевания и описывать его как «парадигматическую модель аутоиммунного заболевания» [3, 7–9]. Это связано с тем, что основу современной диагностики большинства аутоиммунных заболеваний составляет обнаружение антител, направленных против собственных тканевых антигенов организма [10]. Аутоантитела часто называют «свидетелями аутоиммунного процесса». Считается, что наличие высоких титров АМА у большинства (95%) пациентов с ПБХ и АНА примерно у 50% больных указывает на потерю толерантности В-клеток к собственным антигенам [11]. Поэтому примерно с середины 1960-х гг. ПБХ описывается как аутоиммунное заболевание печени [12]. Более того, ПБХ описывают как хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся иммуноопосредованным (с помощью АМА) разрушением БЭК мелких и средних внутрипеченочных желчных протоков [1, 11]. ПБХ относят к аутоиммунному заболеванию еще и потому, что оно имеет общие черты с другими аутоиммунными заболеваниями. Это заболевание преимущественно поражает женщин, а аутореактивные Т-клетки играют определенную роль в патологическом процессе [14–18].

Антигеном для продукции АМА при ПБХ является дигидролипоилтрансацилаза (Е2) пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса (Е2 ПДГ – комплекс), который локализуется на внутренней мембране митохондрий. Несмотря на то что четко определен антиген, к которому развиваются АМА [7, 8, 11, 19], до настоящего времени остается открытым вопрос, касающийся факторов, запускающих механизм образования АМА, и их значение в развитии патологического процесса при ПБХ. Неясно, каким образом антиген Е2 ПДГ, расположенный на внутренней митохондриальной мембране, становится мишенью для иммунокомпетентных клеток. Фермент ПДГ состоит из трех субъединиц: Е1 (пируватдегидрогеназа), Е2 и Е3 (дигидролипоилдегидрогеназа), но неизвестно, почему при ПБХ вырабатываются аутоантитела только

против одной субъединицы Е2. При иммунизации экспериментальных животных антигеном Е2 в качестве комбинированного полипептида происходит образование АМА. Однако повреждения холангиоцитов не наблюдается, поэтому возникает вопрос, являются ли АМА фактором, запускающим разрушение БЭК. Также нет ответа на вопрос, почему в этот процесс вовлечен Е2-антиген ПДГ только мелких БЭК. Ответы на эти вопросы имеют принципиальное значение для понимания вовлеченности иммунной системы в патогенез ПБХ.

## Характеристика аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунные заболевания представляют собой обширный класс разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие нарушений в иммунной системе, сопровождающихся потерей толерантности к определенным тканям и белкам с последующей патологической выработкой аутоиммунных антител. Считается, что все аутоиммунные заболевания имеют сходные механизмы развития [10]. Возникающие при этом комплексы антиген-антитело способны вызывать развитие воспаления и опосредованного этими комплексами повреждения тканей мишеней. Показано, что повреждение тканей мишеней макроорганизма является общей основой для запуска новых иммунных реакций [10]. При этом в качестве адъювантных субстанций (усиливающих иммунный ответ) выступают продукты разрушения собственных клеток и тканей. Все это приводит к развитию системных (полиорганных) нарушений функций внутренних органов. Постоянство дисфункции иммунной системы и деструкция тканей с последующим распознаванием тканевых антигенов антигенпрезентирующими клетками поддерживают хронизацию этого процесса. При этом течение аутоиммунных заболеваний может сопровождаться самопроизвольной ремиссией патологического состояния, которая чередуется с обострением. Тяжесть течения и нарушение функции внутренних органов при аутоиммунном заболевании, как правило, коррелируют с титром (уровнем) аутоантител.

## Особенности ПБХ как аутоиммунного заболевания

Несмотря на появление АМА уже в асимптоматической стадии заболевания, аутоиммунная теория ПБХ не вполне убедительна, поскольку многие признаки, характерные для аутоиммунной патологии, у этих пациентов отсутствуют или не имеют четкого подтверждения (табл. 1). Признаки ПБХ, которые не укладываются в критерии аутоиммунной теории заболевания:

- практически все исследователи отмечают, что заболевание не носит системный характер, а ограничено локальным повреждением мелких внутрипеченочных желчных протоков [1, 7];
- ПБХ не вписывается в схему воспаления, опосредованного иммунными комплексами [1];
- митохондриальный аутоантиген Е2 ПДГ, к которому образуются АМА, расположен на внутренней мембране митохондрий, не является тканеспецифичным и обладает высокой толерантностью к иммунной системе [7];

Таблица 1. Наличие и отсутствие характерных признаков аутоиммунного заболевания при ПБХ

Признаки аутоиммунного заболевания	Наличие или отсутствие признака при ПБХ	Пояснения	Ссылки
Нарушения в иммунной системе с потерей толерантности к отдельным тканям и белкам	Под вопросом	АМА сохраняются после трансплантации печени, но не коррелируют с рецидивом заболевания	[1, 7, 8]
Аутоиммунные антитела	Имеются	АМА, 95% (+); 5% (-) Антиядерные аутоантитела: анти-gp210, анти-Sp100, анти-p62 (примерно у 50% больных)	[5, 20] [21]
Развитие воспаления, опосредованного иммунными комплексами; повреждающее действие иммунных комплексов на здоровые ткани	Под вопросом	АМА образуются в экспериментальных моделях ПБХ после стимуляции рекомбинантным белком E2 ПДГ, не вызывая воспаления или деструкции желчных протоков	[1]
Системные (полиорганные) нарушения функции внутренних органов	Нет	Локальное поражение БЭК мелких желчных протоков	[7]
Имеется взаимосвязь между тяжестью течения заболевания и титром антител	Отсутствует корреляция между титром антител и тяжестью заболевания	Идентификация антигена не привела к четкому пониманию первичности возникновения АМА и болезни	[1, 3]
Чаще болеют женщины	Да	Соотношение женщин и мужчин составляет 9 : 1	[22]
Хроническое течение	Да	Хроническое, постепенно прогрессирующее течение	[1, 8, 22]
Возможна самопроизвольная ремиссия, которая чередуется с обострением	Нет	Течет без ремиссий и обострений активности заболевания	[3]
Встречается в детском возрасте	Не имеет аналогов у детей	ПБХ чаще встречается в возрасте 40–60 лет	[8]
Эффективна иммуносупрессивная терапия и генно-инженерные биологические препараты (таргетная терапия)	Нет	Иммунотерапия не эффективна	[23–25]
Ассоциация с другими аутоиммунными состояниями	Да	Вероятность ассоциации с внепеченочными аутоиммунными заболеваниями у пациентов с ПБХ составляет более 60%. Наиболее распространенным сочетанием является ПБХ с синдромом Шегрена	[26–28]

Примечание:

«+» – наличие антимитохондриальных аутоантител;

«-» – отсутствие антимитохондриальных аутоантител;

ПБХ – первичный билиарный холангит;

АМА – антимитохондриальные аутоантитела;

E2 ПДГ – дигидролипидтрансацилаза пируватдегидрогеназного комплекса.

- E2 ПДГ в избытке содержится в митохондриях всех ядросодержащих клеток, однако только мелкие БЭК являются мишенью аутоиммунной атаки при ПБХ [1];
- ни титр, ни характер АМА не коррелируют с клинической картиной, тяжестью и прогрессированием заболевания [8];
- титры АМА или их изменения в динамике не являются прогностическими маркерами прогрессирования ПБХ [29–31];
- ПБХ, будучи хроническим заболеванием печени, в целом характеризуется медленным прогрессированием без вспышек и ремиссий активности, характерных для аутоиммунных заболеваний;
- ПБХ, в отличие от других аутоиммунных заболеваний, не имеет аналогов у детей [8];
- неспособность иммуносупрессивной терапии и генно-инженерных (таргетных) биологических препаратов остановить прогрессирование ПБХ [23–25].

В связи с этим в настоящее время высказываются сомнения в том, является ли ПБХ истинным аутоиммунным заболеванием [1]. Для получения ответа на этот вопрос важно иметь четкое представление о механизме образования АМА. Именно поэтому усилия многих исследова-

телей направлены на выявление факторов, запускающих этот процесс, и на выяснение патофизиологических механизмов, лежащих в основе образования антимитохондриальных аутоантител [1, 11]. Попытки доказать или опровергнуть аутоиммунную теорию образования АМА лежат в основе этих исследований.

Для того чтобы ответить на эти вопросы, важно понять, что лежит в основе образования АМА:

- дисфункция иммунной системы, приводящая к потере ее толерантности к неизменному E2 ПДГ белку-антигену?

или

- нарушения в структуре и/или конформации антигена E2 ПДГ, которые приводят к изменению его иммунных свойств, что воспринимается неизменной (здоровой) иммунной системой как чужеродный антиген?

### Имеется ли дисфункция иммунной системы при ПБХ?

Если образование АМА является результатом дисфункции иммунной системы, приводящей к потере толерантности к неизменному (немодифицированному) антигену, то это, скорее всего, следует рассматривать как признак ауто-

иммунного заболевания. Но если образование АМА является следствием приобретения новых иммунных свойств антигеном Е2 ПДГ, которые естественным образом располагаются «здоровой» иммунной системой как чужеродный антиген (неоантиген), то, вероятно всего, ПБХ сложно рассматривать как истинное аутоиммунное заболевание. Как уже отмечалось ранее, у пациентов с классическим течением ПБХ образуются АМА к антигенному компоненту, относящемуся к Е2 ПДГ, который локализуется на внутренней мембране митохондрий [7, 8, 11, 19]. Большинство проведенных исследований априори постулируют, что при ПБХ имеет место дисфункция иммунной системы, которая приводит к изменению ее толерантности к Е2 ПДГ [1, 11, 32]. Исследователи направляют свои усилия на то, чтобы понять механизм развития и нарушения этой толерантности [1, 11, 32]. Считается, что потеря иммунной толерантности к Е2 ПДГ при ПБХ является начальным событием в механизме образования АМА и играет важную роль в качестве запускающего фактора повреждения холангиоцитов [1, 11, 32]. Мнение об иммуноопосредованном разрушении мелких и средних внутриспеченочных желчных протоков обсуждается многими исследователями [1, 13, 33]. При этом четких доказательств повреждающего действия иммунного комплекса Е2 ПДГ-антиген-АМА на холангиоциты нет, и механизм этого повреждающего действия остается неизвестным.

Но изменение толерантности иммунной системы к высококонсервативному и «вездесущему» белку Е2 ПДГ должно приводить к развитию нарушений, которые будут носить системный характер. А при ПБХ изменения ограничены локальным повреждением мелких и средних внутриспеченочных желчных протоков. И это больше указывает на то, что при ПБХ, вероятно всего, происходят изменения с самим антигеном Е2 ПДГ, которые меняют его иммунологические свойства до такой степени, что неизменная иммунная система начинает воспринимать его как чужеродный неоантиген. И происходит это с антигеном Е2 ПДГ, расположенным в митохондриях БЭК, выстилающих только мелкие и средние желчные протоки. И именно эти изменения с антигеном Е2 ПДГ, расположенным на внутренней мембране митохондрий мелких холангиоцитов, должны послужить запускающим моментом для образования АМА. Последние будут реагировать с неоантигеном Е2 ПДГ только в холангиоцитах мелких и средних желчных протоков, но не будут реагировать с нормальными, неизменными Е2 ПДГ в митохондриях других клеток.

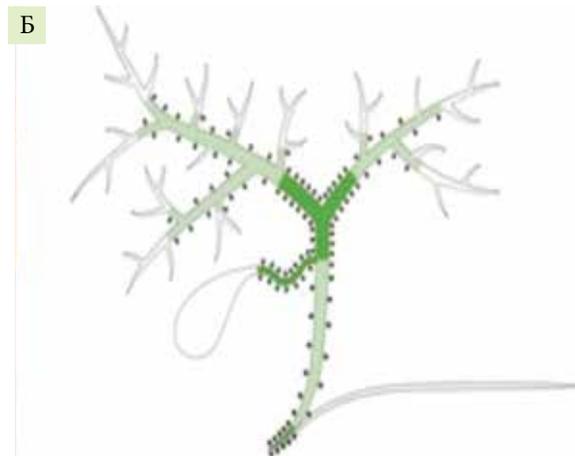
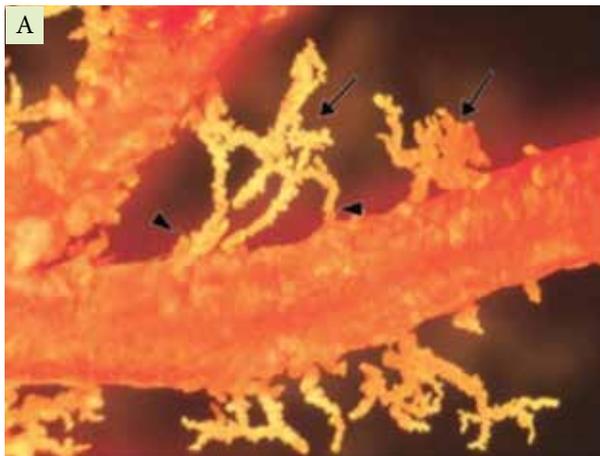
Анализ имеющихся научных данных показывает, что, вероятно всего, локальный характер повреждений, происходящий в холангиоцитах, выстилающих мелкие и средние желчные протоки при ПБХ, обусловлен изменением иммунологических свойств антигена Е2 ПДГ митохондрий мелких БЭК. Если это так, то крайне важно представлять механизм образования такого иммуноизмененного антигена и важно знать, какой фактор может запустить процесс превращения Е2 ПДГ в неоантиген. С учетом того, что Е2 ПДГ – это лишь часть ПДГ-комплекса, то необходимо понять и объяснить, почему именно эта часть (субъединица) ПДГ-комплекса приобретает свойства неоантигена. Кроме того, для образования АМА недостаточно превращения Е2 ПДГ в иммуноизмененный неоантиген. Важно

также понимать, как этот неоантиген покидает внутреннюю мембрану митохондрий, холангиоцитов и как происходит его встреча с иммунокомпетентными клетками, отвечающими за выработку аутоантител. Также крайне важно понять, почему в этот процесс вовлечен антиген Е2 ПДГ клеток билиарного эпителия, расположенного в желчных протоках мелкого и среднего размеров [8]. Триггеры и механизмы, которые могут запустить такие процессы в холангиоцитах мелких и средних желчных протоков, неизвестны.

В последние десятилетия появились новые научные данные, позволяющие прояснить патогенез повреждения холангиоцитов [34, 35]. Эти данные свидетельствуют о том, что повреждение мелких холангиоцитов связано не с иммуноопосредованными реакциями, а с дефектом билиарного бикарбонатного «зонтика». Именно он защищает БЭК от детергентного действия токсичных желчных кислот в физиологических условиях [34–37]. Показано, что при ПБХ уменьшается выработка бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ), что приводит к поступлению и накоплению желчных кислот в холангиоцитах (теория «дырявого» бикарбонатного «зонтика») [34–37]. Эти данные позволили нам высказать предположение, что происходящее при этом постепенное накопление желчных кислот в БЭК, уже в асимптоматической стадии ПБХ, может служить пусковым механизмом для повреждения мелких холангиоцитов, развития дуктулопении и образования АМА [2]. Для этого важно представлять механизмы защиты мелких и крупных БЭК от токсического (детергентного) действия желчных кислот.

### Механизмы защиты холангиоцитов от токсического действия желчных кислот

Выделяют мелкие и крупные холангиоциты в зависимости от их размеров и расположения в мелких и крупных желчных протоках [38]. Они по-разному участвуют в процессах секреции и абсорбции [39]. Но желчные кислоты оказывают токсическое действие как на мелкие, так и на крупные БЭК. При этом оба типа БЭК имеют различные защитные механизмы для противодействия повреждающему (токсическому) действию желчных кислот. К известным факторам защиты холангиоцитов относят выработку и секрецию муцина и бикарбоната БЭК [40, 41]. В физиологических условиях основной функцией холангиоцитов является билиарная секреция  $\text{HCO}_3^-$  [41]. Научные данные свидетельствуют о том, что  $\text{HCO}_3^-$  играет критически важную роль в защите БЭК (защитный билиарный бикарбонатный «зонтик») от токсического воздействия желчных кислот [36, 37]. На долю  $\text{HCO}_3^-$  приходится от 25 до 40% общего объема выделяемой желчи [36, 42, 43]. У человека секреция  $\text{HCO}_3^-$  с желчью поддерживает физиологически нейтральный или слабощелочной уровень pH в просвете желчных протоков [36, 40, 42]. Хорошо известно, что  $\text{HCO}_3^-$  вырабатывается как мелкими, так и крупными холангиоцитами, то есть на всем протяжении билиарного дерева. Однако механизмы выработки и секреции  $\text{HCO}_3^-$  мелкими и крупными БЭК осуществляются по-разному, что подробно рассмотрено в статье [39] и обзоре [2]. Выработка муциновых гликопротеидов осуществляется перибиллярными железами (ПБЖ) [44]. Последние рас-



**Рис. 1.** Расположение перибилиарных желез, вырабатывающих муцин, вокруг крупных желчных протоков (указаны стрелочками) и место их впадения в желчный проток (указаны головками стрелок) (А); схематическое количественное распределение перибилиарных желез во внутри- и внепеченочных крупных желчных протоках билиарного дерева (Б)

полагаются в стенках крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков и непосредственно связаны с их просветом (рис. 1 А). Экспериментальные данные указывают на то, что гликокаликс, покрывающий апикальную поверхность мембран крупных холангиоцитов, с гликозилированными муцинами и другими гликансодержащими мембранными гликопротеинами стабилизирует билиарный бикарбонатный «зонтик», помогая таким образом защитить крупные холангиоциты человека от токсического (детергентного) действия желчных кислот [37]. Следовательно, вырабатываемый ПБЖ муцин защищает холангиоциты только крупных желчных протоков [40]. Исходя из этого холангиоциты крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков имеют двойную защиту: муцин, вырабатываемый ПБЖ, и бикарбонат.

Мелкие желчные протоки перибилиарных желез не содержат (рис. 1 Б), что сопровождается отсутствием в них муцина [40, 44]. В результате на уровне внутريدольковых, междольковых и септальных желчных протоков фактором защиты БЭК служит только бикарбонат. Механизмы выработки и секреции бикарбоната мелкими и крупными холангиоцитами отличаются, что рассматривается в обзоре [2]. Именно различия в механизмах защиты мелких и крупных холангиоцитов от токсического действия желчных кислот играют важную роль в механизме развития повреждений мелких (но не крупных) БЭК при ПБХ.

### Теория «дырявого» билиарного бикарбонатного «зонтика» при ПБХ

Теория «дырявого» билиарного бикарбонатного «зонтика» основана на ряде клинических и экспериментальных работ, показывающих недостаточное поступление  $\text{HCO}_3^-$  в желчные протоки при ПБХ, что приводит к смещению рН внутрипротоковой (печеночной) желчи в слабокислую область и увеличение рН внутри холангиоцита в слабощелочную область [45, 46]. Обсуждается вовлеченность в этот процесс *InsP<sub>3</sub>R3* и АЕ2 [45–47]. Показано, что в биоптатах печени и мононуклеарных клетках крови па-

циентов с ПБХ снижена экспрессия генов *InsP<sub>3</sub>R3* и АЕ2, что свидетельствует об их дисфункции и вовлечении в патогенез ПБХ [45, 46]. Снижение активности *InsP<sub>3</sub>R3* и АЕ2, а также нарушение их секреторной функции связывают с микро-РНК 506 (miR-506) [47].

В холангиоцитах пациентов с ПБХ отмечается повышение количества и активности miR-506 [48]. Показано, что повышение активности X-сцепленной miR-506 в холангиоцитах пациентов с ПБХ приводит к снижению экспрессии и активности *InsP<sub>3</sub>R3* и АЕ2, а также потенциально объясняет преобладание этого заболевания у женщин [2, 48, 49] (рис. 2). Холангиоциты человека, выделенные из биоптатов пациентов с ПБХ, показывают снижение активности *InsP<sub>3</sub>R3* и АЕ2 [50]. Вследствие этого гомеостаз внутриклеточного рН (рНi) в холангиоцитах и рН в желчных протоках у пациентов с ПБХ может подвергаться изменению [49]. Изменения внутри- и внеклеточного рН при ПБХ, связанные с потерей *InsP<sub>3</sub>R3* и снижением активности АЕ2, способствуют протонированию желчных кислот. Это позволяет желчным кислотам преодолевать билиарный бикарбонатный «зонтик» и проникать в холангиоциты, что, в конечном итоге, приводит к их повреждению [1, 2, 51, 52]. Механизмы протонирования-депротонирования желчных кислот и проникновения их в холангиоциты подробно описаны в обзорах [2, 53]. Необходимо подчеркнуть, что описанный механизм проникновения желчных кислот в холангиоциты у пациентов с ПБХ происходит именно на уровне мелких БЭК. Этот феномен связан с недостаточной продукцией  $\text{HCO}_3^-$  данными клетками и отсутствием муцинового компонента, который служит в качестве защитного барьера только для крупных БЭК [2, 53].

### Механизм повреждения мелких холангиоцитов при «дырявом» билиарном бикарбонатном «зонтике»

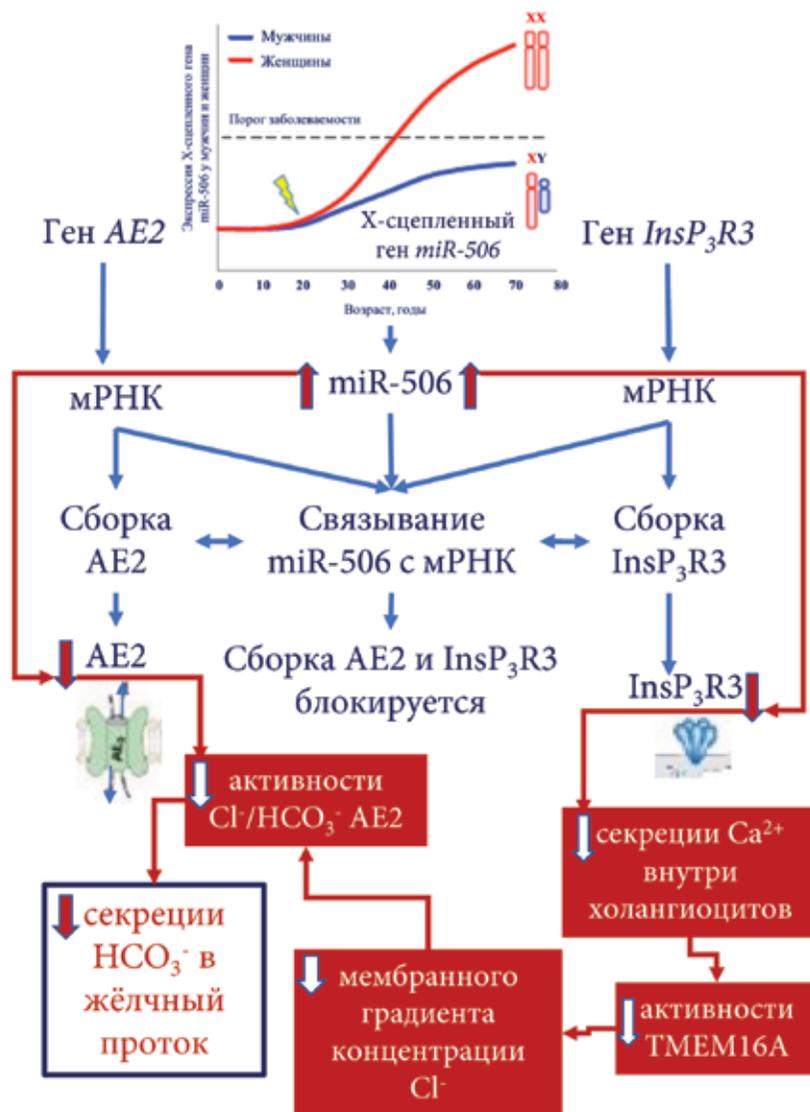
Теория дестабилизации билиарного бикарбонатного «зонтика» лежит в основе неконтролируемого поступления желчных кислот внутрь мелких холангиоцитов [1, 51, 52]. Это, в свою очередь, запускает механизм

повреждения билиарных эпителиальных клеток. Попадая в БЭК со слабощелочным pH, желчные кислоты подвергаются депротонированию, что способствует их накоплению в мелких холангиоцитах [2, 53]. Желчные кислоты, обладающие сильными детергентными свойствами, способны растворять фосфолипиды и холестерин из мембранных структур мелких БЭК. Этот процесс приводит к повреждению и разрушению цитоплазматической мембраны и мембран клеточных органелл. Нарушение целостности ядерной и митохондриальной мембран мелких холангиоцитов при ПБХ приводит к высвобождению факторов, индуцирующих апоптоз. Было показано, что хроническое повреждающее действие желчных кислот на мембранные структуры приводит к ускоренному старению, апоптозу и/или некрозу мелких БЭК, выстилающих интралобулярные, интерлобулярные и септальные желчные протоки [1, 54]. Избыточный апоптоз провоцирует некротический путь гибели клеток (так называемый вторичный некроз) и способствует формированию воспаления [10]. Индукция ускоренного клеточного апоптоза и вторичного некроза приводит к активации воспалительных и профиброгенных путей, которые, в свою очередь, запускают развитие и прогрессирование фиброза [1, 54, 56]. Нарушается барьерная функция эпителия, выстилающего мелкие интралобулярные, интерлобулярные и септальные желчные протоки. Цитокины, хемокины и провоспалительные медиаторы, выделяемые холангиоцитами, в свою очередь, стимулируют апоптотические и пролиферативные реакции и активируют фиброгенез [57]. В обзорах литературы [54, 55] представлены описания концептуальных механизмов, лежащих в основе этих процессов. В конечном итоге развивается дуктулопатия, которая сопровождается формированием постепенно прогрессирующего внутрипеченочного холестаза [49, 55].

Гистологически у пациентов с ПБХ наблюдается прогрессирующее повреждение билиарного эпителия с инфильтрацией мононуклеарными клетками вокруг БЭК желчных протоков малого или среднего размеров. Как правило, воспалительные клетки прилегают к холангиоцитам поврежденных желчных протоков [58]. Инициацию апоптоза желчными кислотами можно считать триггером, запускающим развитие дуктулопатии мелких желчных протоков при ПБХ уже в асимптоматической стадии заболевания [59, 60]. Представленный механизм отражает прямое повреждающее действие желчных кислот на мелкие холангиоциты с развитием старения, апоптоза, вторичного некроза и гибели мелких БЭК.

Наличие на апикальной поверхности крупных холангиоцитов муцинодерживающего гликокаликсного слоя защищает их от проникновения и повреждающего действия протонированных конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот.

Избыточное накопление желчных кислот внутри малых БЭК сопровождается развитием повышенной проницаемости (пермеабиллизации) внешней мембраны митохондрий [61–64]. Пермеабиллизация митохондрий может создавать благоприятные условия для образования АМА [60, 65].



Примечание. *InsP<sub>3</sub>R3* – инозитол-1,4,5 – трисфосфатный рецептор третьего типа; *AE2* – хлор/карбонатный анионообменник 2; *miR-506* – микро-РНК 506; *TMEM16A* – трансмембранный 16A хлоридный ( $\text{Cl}^-$ ) канал;  $\text{HCO}_3^-$  – бикарбонат;  $\text{Cl}^-$  – хлор.

Рис. 2. Механизм уменьшения экспрессии гена *InsP<sub>3</sub>R3* и *AE2* вследствие увеличения количества *miR-506* и повышения ее активности

### Механизм пермеабилзации митохондрий и образование АМА

Поступающие и накапливающиеся в мелких холангиоцитах желчные кислоты солибилизируют фосфолипиды и холестерин с внешней мембраны митохондрий, что сопровождается нарушением их проницаемости – пермеабиллизацией [60]. Повышенная проницаемость внешней мембраны митохондрий для ионов и растворов приводит к потере мембранного потенциала и утечке в цитозоль содержимого межмембранного пространства [64, 66]. Происходит набухание митохондрий с образованием псевдоподий, нарушение целостности их внешней мембраны и выход апоптогенных факторов [64], включающихся в процессы апоптоза мелких БЭК. Открывается внутренняя митохондриальная мембрана – основная ми-

шень для образования АМА. Солюбилизация желчными кислотами фосфолипидов и холестерина с внутренней мембраны сопровождается дальнейшей деградацией митохондрий с высвобождением и деградацией пируватдегидрогеназного комплекса. ПДГ комплекс включает в себя три фермента [пируватдегидрогеназа (Е1 ПДГ), дигидролипоилтрансацилаза (Е2 ПДГ), дигидролипоилдегидрогеназа (Е3 ПДГ)] и два вспомогательных белка [59]. Для его функционирования необходимы пять кофакторов: коэнзим А, NAD<sup>+</sup>, тиаминпирофосфат (витамин В1), FAD и липоевая кислота. Важно отметить, что Е1 ПДГ и Е3 ПДГ являются белковыми комплексами, которые не содержат липидных компонентов. Показано, что сыворотка пациентов ПБХ не проявляет серологически определяемой реактивности против Е1 и Е3 компонентов ПДГ [67].

А вот Е2 ПДГ является липопротеидом и имеет два сайта связывания липоевой кислоты [19]. Е2 ПДГ содержат незаменимый остаток лизина в липоамидном домене, к которому ковалентно присоединена липоевая кислота [19]. Липоево-лизиновая связь в положении 173 высоко консервативна у разных видов и необходима для распознавания антигена [68]. Все иммунодоминантные эпитопы Е2 ПДГ включают липоевую кислоту, которая необходима для Т-клеточного распознавания антигена [69]. Ряд исследований, выполненных в конце прошлого столетия, показал, что основная иммуногенная область на Е2 ПДГ, распознаваемая при выполнении иммунологических реакций с сыворотками от пациентов с ПБХ, локализована в липидсодержащем домене [70–73]. АМА нацелены на иммунодоминантные эпитопы Е2 ПДГ, содержащие липоевую кислоту.

### Патофизиология образования АМА

Представленные выше данные дают основания для выдвижения предположения (гипотезы) о том, что образование АМА против Е2 ПДГ при ПБХ, скорее всего, является следствием воздействия желчных кислот на липидный компонент ПДГ и его иммуномодификации. Желчные кислоты с выраженными детергентными свойствами способны взаимодействовать с липоевой кислотой Е2 ПДГ, что может приводить к конформационным и/или структурным изменениям иммунодоминантного липидного эпитопа и менять иммунологические свойства Е2 ПДГ антигена. Конформационные и, возможно, отчасти структурные изменения липидного домена Е2 ПДГ из-за химической модификации желчными кислотами могут способствовать приобретению новых неоантигенных свойств, рассматриваемых иммунной системой в качестве чужеродного белка.

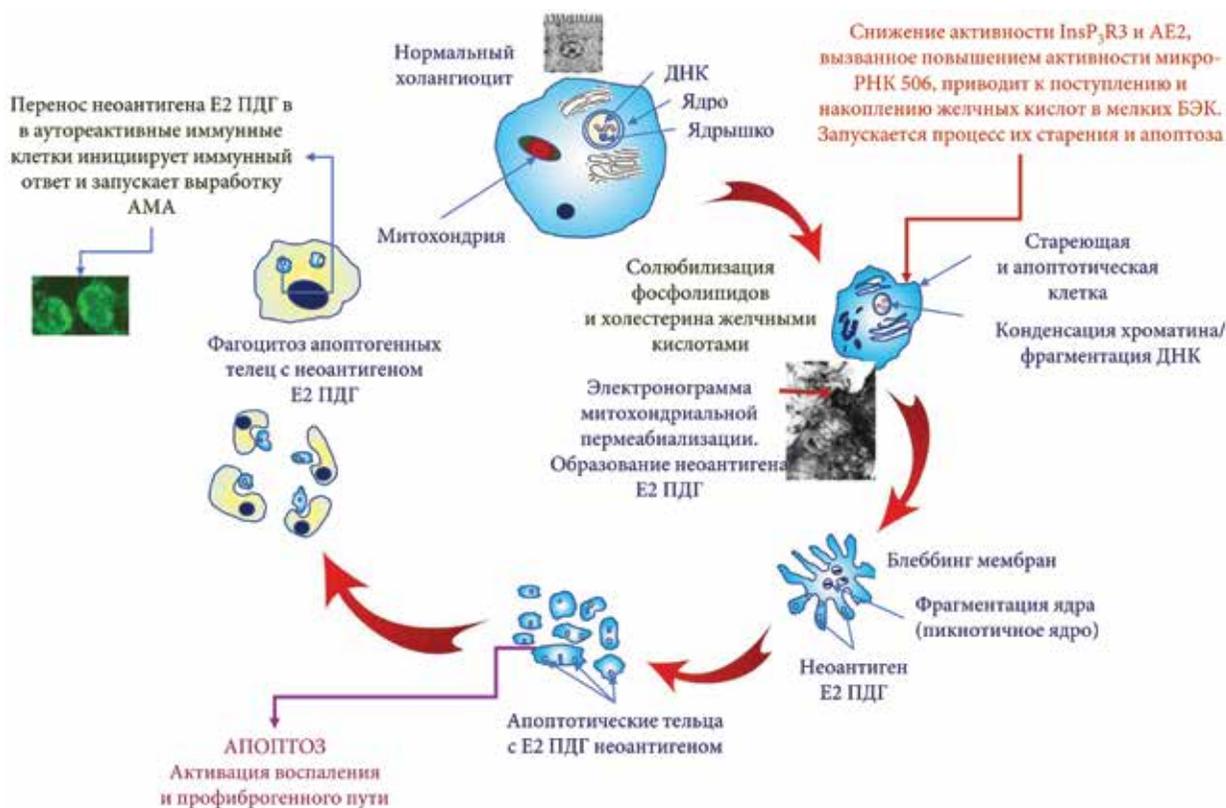
Апоптоз клеток билиарного эпителия был предложен в качестве потенциального источника Е2 ПДГ неоантигенов, ответственных за активацию аутореактивных лимфоцитов [74]. Уже в асимптоматической стадии ПБХ аутореактивные В-лимфоциты способны распознавать иммуномодифицированный неоантиген Е2 ПДГ, полученный из апоптотических мелких БЭК в качестве чужеродного белка [60]. Презентация лимфоцитам иммуномодифицированного Е2 ПДГ неоантигена может привести к стимулированию субпопуляции Т-клеток

и специфической продукции АМА [20, 75–77]. На ранних стадиях ПБХ аутореактивные В-клетки могут функционировать как критические антиген-презентирующие клетки, поглощая и представляя неоантигены Е2 ПДГ Т-клеткам [11, 60, 78]. Поврежденные желчными кислотами БЭК (стареющие и подвергающиеся ускоренному апоптозу) могут транслоцировать иммунологически модифицированный неоантиген Е2 ПДГ с апоптотическими тельцами и передавать его аутореактивным иммунным клеткам [11]. А. Lleo и соавт. впервые сообщили о присутствии Е2 ПДГ в апоптотических тельцах клеток внутрипеченочных желчных протоков человека, подвергшихся апоптозу [79]. Было показано, что аутоантигены Е2 ПДГ, обнаруженные в апоптотических тельцах (апоптопы), впоследствии были поглощены макрофагами [79]. Апоптотические тельца совместно с макрофагами могут индуцировать не только синтез местнодействующих провоспалительных цитокинов, но и передавать неоантиген Е2 ПДГ аутореактивным иммунным клеткам, инициируя таким образом иммунный ответ и запуская выработку АМА при ПБХ [80] (рис. 3). При этом желчные кислоты не могут влиять на чисто белковые Е1 и Е3 субъединицы ПДГ, так как они не имеют в своем составе липидных компонентов.

Постоянная дестабилизация билиарного «зонтика» при ПБХ способствует непрерывному накоплению и детергентному действию желчных кислот на мелкие БЭК. Этот процесс характеризуется медленно прогрессирующим непрерывным разрушением мелких холангиоцитов, которые выстилают интралобулярные, интерлобулярные и септальные желчные протоки. В результате разрушения мелких БЭК происходит постоянная выработка АМА. Поскольку АМА нацелены на иммуномодифицированный неоантиген Е2 ПДГ, они взаимодействуют исключительно с БЭК, которые повреждены желчными кислотами (то есть стареющими и/или апоптотическими) и содержат неоантиген Е2 ПДГ. Это способствует поддержанию воспаления и фиброза. В то же время АМА не оказывают иммуноповреждающего действия на здоровые (нормальные) клетки, содержащие неизменный антиген Е2 ПДГ [8, 60]. Антиген Е2 ПДГ других здоровых (нормальных) клеток остается неизменным и располагается на внутренней митохондриальной мембране, что также делает его недоступным для АМА.

Представленные данные, безусловно, требуют дальнейших всесторонних комплексных исследований для подтверждения высказанных предположений. Однако и имеющиеся научные данные, на наш взгляд, частично подтверждают изложенные гипотетические утверждения о механизме приобретения Е2 ПДГ неоантигенных свойств под влиянием желчных кислот. В результате проведения в лаборатории М.Е. Gershwin [81–87] экспериментальной иммунизации животных были получены следующие данные:

1. Антитела с реактивностью, идентичной реактивности образцов сыворотки пациентов с ПБХ, не могут быть получены путем экспериментальной иммунизации [81]. Вероятно, это несоответствие можно объяснить использованием в иммунизации животных нативного



Примечание. Е2 ПДГ – дигидролилоилтрансацилаза пируватдегидрогеназного комплекса; АМА – антимитохондриальные аутоантитела;  $InsP_3R3$  – инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор третьего типа; АЕ2 – анионообменник 2; БЭК – билиарные эпителиальные клетки.

Рис. 3. Схематическое изображение старения, апоптоза холангиоцитов и механизма нарушения проницаемости (пермеабилитации) митохондрий с образованием АМА против Е2 ПДГ при ПБХ

Е2 ПДГ, а не Е2 ПДГ-неоантигена, полученного после взаимодействия с желчными кислотами, как это наблюдается при ПБХ.

2. Экспериментальные данные по иммунизации лабораторных животных Е2 ПДГ в виде рекомбинантного полипептида свидетельствуют о том, что он приводит к образованию АМА, но не к повреждению холангиоцитов [82]. Это может свидетельствовать о том, что АМА не являются фактором, запускающим деструкцию БЭК.

3. Производные октановой (жирной) кислоты были способны вызывать образование АМА и ПБХ-подобное поражение печени у морских свинок и мышей [83–87]. Эти данные подчеркивают ключевую роль остатка жирной кислоты и ее модификации в антигене Е2 ПДГ для индукции выработки АМА и повреждения холангиоцитов.

4. Иммунизация кроликов липидным ксенобиотиком, конъюгированным с бычьим сывороточным альбумином, вызывает образование АМА, без пептидной основы антигена Е2 ПДГ [87]. Это также косвенным образом свидетельствует о том, что для выработки АМА важную роль играет модификация жирнокислотной, а не белковой части антигена Е2 ПДГ. После прекращения действия стимула эти аутоантитела исчезали [87]. При ПБХ повреждающее действие желчных кислот на митохондрии мелких холангиоцитов обеспечивает постоянство выс-

вобождения и иммуномодификации Е2 ПДГ, что, в свою очередь, приводит к непрерывной продукции АМА.

Вероятно, процессы образования АМА и деструкции мелких БЭК являются независимыми, объединяет их зависимость от повреждающего действия желчных кислот, которые из-за нарушения выработки  $HCO_3^-$  поступают в мелкие холангиоциты и накапливаются в них. Это приводит как к повреждению самих холангиоцитов, так и к конформационным и/или структурным изменениям в липофильном домене Е2 ПДГ, что сопровождается выработкой АМА [2, 53, 60].

Некоторые пациенты с ПБХ являются АМА-отрицательными. Тем не менее пациенты, у которых отсутствуют АМА, демонстрируют такие же клинические характеристики в отношении течения и прогрессирования заболевания, как и те, кто являются АМА-положительными. По-видимому, у 5% АМА-негативных пациентов в силу каких-то индивидуальных особенностей накопление желчных кислот в мелких БЭК не сопровождается иммунной модификацией антигена Е2 ПДГ. Но при этом повреждение мелких БЭК, связанное с накоплением в них желчных кислот, развивается, вероятнее всего, по тому же механизму, что и у АМА-положительных пациентов. Это объясняет сходную клиническую картину, течение и прогрессирование заболевания у АМА-негативных и АМА-положительных пациентов.

Заметным ограничением существующих научных литературных данных является отсутствие исследований, направленных на выявление новых неоантигенных свойств E2 ПДГ. Исследования были направлены на выявление механизмов, лежащих в основе потери толерантности иммунной системы к неизменному (нормальному) антигену E2 ПДГ [73, 75, 76].

В связи с вышеизложенным наличие АМА при ПБХ скорее указывает на аутоиммуноподобное состояние, чем на то, что ПБХ является истинным классическим аутоиммунным заболеванием.

### Заключение

Открытие АМА и их успешное применение в диагностике ПБХ способствовало выявлению бессимптомных и ранних стадий заболевания, улучшив таким образом прогноз для пациентов [3]. В настоящее время диагностическая ценность АМА при ПБХ общепризнана. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы образования АМА и определить их значение в патогенезе ПБХ. Имеющиеся научные данные позволили сформулировать гипотезу о потенциальной роли желчных кислот как факторов, способствующих запуску механизма образования АМА в мелких БЭК при ПБХ [53]. Представленная в обзоре гипотеза позволяет ответить на ряд нерешенных вопросов, касающихся факторов, инициирующих повреждение малых БЭК, механизма образования АМА, их значимости в развитии ПБХ и степени вовлеченности иммунной системы в этот процесс [60]. Представленные в обзоре данные раскрывают ряд вопросов, которые до сих пор оставались неясными.

- ✓ Становится понятным образование АМА именно к антигену E2 ПДГ, но не к субъединицам E1 и E3 комплекса ПДГ.
- ✓ Продемонстрирована потенциальная возможность химической модификации липидного домена E2 ПДГ

антигена желчными кислотами в мелких БЭК с последующей трансформацией в неоантиген. В данном случае исключается дисфункция иммунной системы.

- ✓ Представлен потенциальный механизм участия желчных кислот в формировании доступа иммуокомпетентных клеток к E2 ПДГ антигену, расположенному на внутренней мембране митохондрий мелких БЭК, что впоследствии приводит к образованию АМА.
  - ✓ Стойкое и продолжительное повреждающее действие желчных кислот на мелкие холангиоциты является определяющим фактором в персистенции образования E2 ПДГ неоантигена, что, в свою очередь, поддерживает устойчивый титр АМА в крови пациентов с ПБХ.
  - ✓ Образование АМА в ответ на E2 ПДГ неоантиген исключает его цитотоксическое действие на все другие клетки, содержащие митохондрии и неизмененный E2 ПДГ.
  - ✓ Образование АМА в ответ на E2 ПДГ неоантиген только в мелких БЭК определяет их диагностическую, но не прогностическую ценность.
  - ✓ Участие желчных кислот в качестве первопричины повреждения мелких БЭК определяет течение ПБХ как негнойного деструктивного холангита, который не соответствует типичной картине иммуноопосредованного воспаления.
  - ✓ Представляется обоснованным предположение, что участие желчных кислот в качестве первопричины повреждения мелких БЭК может объяснить недостаточную эффективность иммуносупрессивных препаратов.
- Раскрытие новых этиологических факторов и детальных патофизиологических механизмов развития ПБХ может послужить важной основой для разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения этих пациентов в будущем. ☺

### Литература

1. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Primary biliary cholangitis: primary autoimmune disease or primary secretory defect. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 17 (9): 863–870.
2. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5292–5304.
3. 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.
4. Aseem S.O., Hylemon P.B., Zhou H. Bile Acids and Biliary Fibrosis. *Cells.* 2023; 12 (5): 792.
5. Smyk D.S., Rigopoulou E.I., Lleo A., et al. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis: an old wives' tale. *Immun. Ageing.* 2011; 8: 12.
6. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52: 1533–1542.
7. Gershwin M.E., Mackay I.R. Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology.* 1991; 100 (3): 822–833.
8. Neuberger J., Thomson R. PBC and AMA-what is the connection? *Hepatology.* 1999; 29 (1): 271–276.
9. Chen R., Tang R., Ma X., Gershwin M.E. Immunologic responses and the pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2022; 26 (4): 583–611.
10. Новикова И.А., Ходулева С.А. Аутоиммунные заболевания: диагностика и принципы терапии: учебное пособие. Минск: Высшая школа, 2017.
11. Ma W.T., Chen D.K. Immunological abnormalities in patients with primary biliary cholangitis. *Clin. Sci. (Lond).* 2019; 133 (6): 741–760.
12. 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 (3): 237–262.

13. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021; 27 (1): 1–21.
14. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. The genetics and epigenetics of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver. Dis.* 2018; 22 (3): 443–455.
15. Tanaka A., Leung P.S., Gershwin M.E. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018; 243 (2): 184–189.
16. Ma W.T., Chang C., Gershwin M.E., Lian Z.X. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2017; 83: 95–112.
17. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2015; 386 (10003): 1565–1575.
18. Quintero O.L., Amador-Patarroyo M.J., Montoya-Ortiz G., et al. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2012; 38 (2–3): J109–119.
19. Coppel R.L., McNeilage L.J., Surh C.D., et al. Primary structure of the human M2 mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis: dihydrolipoamide acetyltransferase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1988; 85 (19): 7317–7321.
20. Colapietro F., Lleo A., Generali E. Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022; 63 (2): 166–177.
21. Mitri I.E., Kaaouch H., Ouboks M., Ballil O. The contribution of antinuclear antibodies in Primary Biliary Cholangitis (PBC): An experience from the immunology laboratory at University Hospital Center Hassan II, Fes, Morocco. *Qatar. Med. J.* 2023; 2023 (2): 27.
22. Ma D., Ma J., Zhao C., Tai W. Reasons why women are more likely to develop primary biliary cholangitis. *Heliyon.* 2024; 10 (4): e25634.
23. 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 (3): 336–344.
24. Imam M.H., Talwalkar J.A., Lindor K.D. Clinical management of autoimmune biliary diseases. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 88–96.
25. Lleo A., Leung P.S.C., Hirschfield G.M., Gershwin E.M. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Semin. Liver. Dis.* 2020; 40 (1): 34–48.
26. Floreani A., Franceschet I., Cazzagon N., et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 48 (2–3): 192–197.
27. Floreani A., Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34 (35): 49–54.
28. Selmi C., Gershwin M.E. Chronic autoimmune epithelitis in sjögren's syndrome and primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Rheumatol. Ther.* 2017; 4 (2): 263–279.
29. Tana M.M., Shums Z., Milo J., et al. The significance of autoantibody changes over time in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 144: 601–606.
30. Van Norstrand M.D., Malinchoc M., Lindor K.D., et al. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology.* 1997; 25: 6–11.
31. Feng L., Dong K., Zhang X., et al. Clinical significance of IgG antimitochondrial M2 antibody levels in primary biliary cholangitis: a single center study from China. *PLoS One.* 2020; 15: e0242164.
32. Lenci I., Carni P., Milana M., et al. Sequence of events leading to primary biliary cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5305–5312.
33. Hirschfield G.M., Liu X., Xu C., et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (24): 2544–2555.
34. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L.J., et al. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology.* 2010; 52 (4): 1489–1496.
35. Van Niekerk J., Kersten R., Beuers U. Role of bile acids and the biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver. Dis.* 2018; 22 (3): 457–479.
36. Hohenester S., Wenniger L.M., Paulusma C.C., et al. A biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology.* 2012; 55 (1): 173–183.
37. Maillette de Buy Wenniger L.J., Hohenester S., Maroni L., et al. The cholangiocyte glycocalyx stabilizes the 'biliary hco3 umbrella': an integrated line of defense against toxic bile acids. *Dig. Dis.* 2015; 33 (3): 397–407.
38. Tabibian J.H., Masyuk A.I., Masyuk T.V., et al. Physiology of cholangiocytes. *Compr. Physiol.* 2013; 3 (1): 541–565.
39. Marziani M., Glaser S.S., Francis H., et al. Functional heterogeneity of cholangiocytes. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22 (3): 227–240.
40. Kanno N., LeSage G., Glaser S., Alpini G. Regulation of cholangiocyte bicarbonate secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2001; 281 (3): G612–625.
41. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Tietz P.S., et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002; 283 (3): 785–791.
42. Matsubara T., Kozaka K., Matsui O., et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. *Abdom. Radiol (NY)*. 2020; 45 (2): 416–436.
43. Banales J.M., Prieto J., Medina J.F. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (22): 3496–3511.
44. Carpino G., Cardinale V., Onori P., et al. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intrahepatic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J. Anat.* 2012; 220 (2): 186–199.
45. Prieto J., Qian C., Garcia N., et al. Abnormal expression of anion exchanger genes in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1993; 105 (2): 572–578.
46. Medina J.F., Martínez-Ansó, Vazquez J.J., Prieto J. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997; 25 (1): 12–17.

47. Ananthanarayanan M., Banales J.M., Guerra M.T., et al. Post-translational regulation of the type III inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by miRNA-506. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (1): 184–196.
48. Banales J.M., Sáez E., Uriz M., et al. Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012; 56 (2): 687–697.
49. Chang J.C., Go S., Verhoeven A.J., et al. Role of the bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase in cholangiocyte apoptosis in primary biliary cholangitis; a new hypothesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2018; 1864 (4 Pt B): 1232–1239.
50. Melero S., Spirlì C., Zsemberly A., et al. Defective regulation of cholangiocyte Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activities in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2002; 35 (6): 1513–1521.
51. Minagawa N., Nagata J., Shibao K., et al. Cyclic AMP regulates bicarbonate secretion in cholangiocytes through release of ATP into bile. *Gastroenterology.* 2007; 133 (5): 1592–1602.
52. Concepcion A.R., Lopez M., Ardura-Fabregat A., Medina J.F. Role of AE2 for pHi regulation in biliary epithelial cells. *Front. Physiol.* 2014; 4: 413.
53. Решетняк В.И., Маев И.В. Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 72–84.
54. Borkham-Kamphorst E., Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 53–61.
55. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1 Suppl): S15–24.
56. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67: 145–172.
57. Strazzabosco M. Transport systems in cholangiocytes: their role in bile formation and cholestasis. *Yale J. Biol. Med.* 1997; 70 (4): 427–434.
58. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica.* 2021; 113 (3): 170–184.
59. Saipiyeva D., Askarov M., Tuganbekov T., et al. Antimitochondrial and antinuclear antibodies in primary biliary cholangitis. *J. Clin. Med. Kazakhstan.* 2019; 2 (52): 16–22.
60. 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.
61. Ichas F., Jouaville L.S., Mazat J.P. Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell.* 1997; 89 (7): 1145–1153.
62. Szalai G., Krishnamurthy R., Hajnóczky G. Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals. *EMBO J.* 1999; 18 (22): 6349–6361.
63. Csordás G., Thomas A.P., Hajnóczky G. Quasi-synaptic calcium signal transmission between endoplasmic reticulum and mitochondria. *EMBO J.* 1999; 18 (1): 96–108.
64. Halestrap A.P., Richardson A.P. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 78: 129–141.
65. 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 (1): 63–75.
66. Chang J.C., Go S., de Waart D.R., et al. Soluble adenylyl cyclase regulates bile salt-induced apoptosis in human cholangiocytes. *Hepatology.* 2016; 64 (2): 522–534.
67. Surh C.D., Roche T.E., Danner D.J., et al. Antimitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis recognize cross-reactive epitope(s) on protein X and dihydrolipoamide acetyltransferase of pyruvate dehydrogenase complex. *Hepatology.* 1989; 10 (2): 127–133.
68. Gulamhusein A.F., Hirschfeld G.M. Pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34 (35): 17–25.
69. Shimoda S., Van de Water J., Ansari A., et al. Identification and precursor frequency analysis of a common T cell epitope motif in mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1831–1840.
70. Rahmatullah M., Gopalakrishnan S., Andrews P.C., et al. Subunit associations in the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. Structure and role of protein X and the pyruvate dehydrogenase component binding domain of the dihydrolipoyl transacetylase component. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (4): 2221–2227.
71. Fussey S.P., Bassendine M.F., James O.F., Yeaman S.J. Characterisation of the reactivity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *FEBS Lett.* 1989; 246 (1–2): 49–53.
72. Surh C.D., Coppel R., Gershwin M.E. Structural requirement for autoreactivity on human pyruvate dehydrogenase-E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. Implication for a conformational autoepitope. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3367–3374.
73. Wang J., Budamagunta M.S., Voss J.C., et al. Antimitochondrial antibody recognition and structural integrity of the inner lipoyl domain of the E2 subunit of pyruvate dehydrogenase complex. *J. Immunol.* 2013; 191 (5): 2126–2133.
74. Lleo A., Invernizzi P., Mackay I.R., et al. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (21): 3328–3337.
75. Naiyanetr P., Butler J.D., Meng L., et al. Electrophile-modified lipoic derivatives of PDC-E2 elicits anti-mitochondrial antibody reactivity. *J. Autoimmun.* 2011; 37 (3): 209–216.
76. Erice O., Munoz-Garrido P., Vaquero J., et al. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1420–1440.
77. Ohmori Hnt., Yamauchi T., Yamamoto I. Augmentation of the antibody response by lipoic acid in mice. I. Analysis of the mode of action in an in vitro cultures system. *Jpn. J. Pharmacol.* 1986; 42 (1): 135–140.

78. Yan J., Harvey B.P., Gee R.J., et al. B cells drive early T cell autoimmunity *in vivo* prior to dendritic cell-mediated autoantigen presentation. *J. Immunol.* 2006; 177 (7): 4481–4487.
79. Lleo A., Selmi C., Invernizzi P., et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 49 (3): 871–879.
80. Lleo A., Marconi L., Glaser S., et al. Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver. Dis.* 2014; 34: 273–284.
81. Surh C.D., Ansari A.-A., Gershwin M.E. Comparative epitope mapping of murine monoclonal and human autoantibodies to human PDH-E 2, the major mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis. *J. Immunol.* 1990; 144: 2647–2652.
82. Krams S.M., Surh C.D., Coppel R.L., et al. Immunization of experimental animals with dihydrolipoamide acetyltransferase, as a purified recombinant polypeptide, generates mitochondrial antibodies but not primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1989; 9 (3): 411–416.
83. Rieger R., Leung P.S., Jeddeloh M.R., et al. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.* 2006; 27 (1): 7–16.
84. Leung P.S., Park O., Tsuneyama K., et al. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J. Immunol.* 2007; 179 (4): 2651–2657.
85. Wakabayashi K., Yoshida K., Leung P.S., et al. Induction of autoimmune cholangitis in non-obese diabetic (NOD).1101 mice following a chemical xenobiotic immunization. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155 (3): 577–586.
86. Wakabayashi K., Lian Z.X., Leung P.S., et al. Loss of tolerance in C57BL/6 mice to the autoantigen E2 subunit of pyruvate dehydrogenase by a xenobiotic with ensuing biliary ductular disease. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 531–540.
87. Leung P.S., Quan C., Park O., et al. Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *J. Immunol.* 2003; 170 (10): 5326–5332.

### Pathophysiology of Antimitochondrial Antibody Formation in Primary Biliary Cholangitis. Is There a Dysfunction of the Immune System in PBC?

V.I. Reshetnyak, PhD, Prof., I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS

*Russian University of Medicine, Moscow*

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

*Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic progressive liver disease that falls within the category of cholangiopathies. The identification of antimitochondrial antibodies (AMAs) is a crucial aspect of the diagnosis of classic PBC. It has been demonstrated that AMAs are formed in response to the dihydrolipoyl transacetylase of the pyruvate dehydrogenase complex (E2 PDH), which is situated on the inner mitochondrial membrane. Loss of immune tolerance to E2 PDH in PBC is considered to be the factor that triggers the mechanism of AMA formation and the subsequent immune-mediated destruction of biliary epithelial cells (BECs, cholangiocytes) lining the small and medium-sized intrahepatic bile ducts. It is well established that the E2 PDH complex is present not only in BECs, but also in the mitochondria of all nucleus-containing cells. This raises the question of why only the E2 PDH of small cholangiocytes becomes a target for autoimmune attack.*

*The formation of AMAs in the asymptomatic stage of the disease has provided the basis for the claim that they trigger the process of cholangiocyte damage and death, thereby allowing PBC to be considered a true autoimmune disease.*

*However, there is no evidence of damaging effects of AMAs on cholangiocytes lining small (intra-lobular, inter-lobular and septal) bile ducts. Emerging new scientific evidence of impaired bicarbonate production by cholangiocytes already in the asymptomatic stage of PBC allowed the authors of this review to suggest for the first time that:*

- *The damaging factor for small cholangiocytes is bile acids and not AMA;*
- *Bile acids trigger senescence and apoptosis in small cholangiocytes, which ultimately leads to the development of ductulopenia;*
- *Bile acids create conditions for access to the inner mitochondrial membrane of small cholangiocytes and to the E2 PDH complex;*
- *The presence of lipoic acid in the E2 subunit of the PDH complex and its interaction with bile acids, leads to immunomodification and acquisition of neoantigenic properties of E2 PDH in small BECs;*
- *The acquisition of neoantigenic properties of the E2 PDG complex in small cholangiocytes undergoing apoptosis results in the recognition of this complex by the normal ('healthy') immune system as a foreign antigen, thereby triggering the production of AMA. It can therefore be concluded that the presence of AMAs in PBC is indicative of an organ-specific rather than a true autoimmune disease.*

*Furthermore, the review elucidates the mechanisms underlying the damage to small cholangiocytes and the lack of damage to large cholangiocytes in PBC.*

**Keywords:** *primary biliary cholangitis, bile acids, antimitochondrial antibodies, dihydrolipoylpoyl transacetylase of pyruvate dehydrogenase complex, cholangiocytes*

# Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита

Е.А. Соколова, С.Н. Бацких, д.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елизавета Андреевна Соколова, elizaveta-orlova@yandex.ru

Для цитирования: Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 40–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-40-49

*Первичный билиарный холангит (ПБХ) – хроническое, медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся наличием антимитохондриальных антител (АМА), негнойным деструктивным холангитом и холестазом, которое при естественном течении приводит к билиарному циррозу. ПБХ считается редким заболеванием, поражающим преимущественно женщин среднего возраста. Однако в последние годы в мире наблюдается существенный рост заболеваемости и распространенности ПБХ, в том числе среди мужчин и лиц молодого возраста. Помимо классического АМА-позитивного ПБХ существуют и другие (особые) формы заболевания: АМА-М2-негативный ПБХ, ПБХ с признаками аутоиммунного гепатита, ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита и изолированная АМА-М2-позитивность (с отсутствием других клинических и лабораторных маркеров заболевания). Точная распространенность особых форм ПБХ неизвестна. Предполагается, что некоторые из этих вариантов заболевания могут иметь более тяжелое течение и худшие клинические исходы. Изучение распространенности особых форм ПБХ, уточнение их клинико-лабораторных особенностей имеют существенное научное и практическое значение для прогнозирования течения и исходов заболевания. Ранняя диагностика особых форм ПБХ является важной задачей для врача, поскольку своевременное начало лечения может замедлить прогрессирование заболевания и улучшить выживаемость пациентов.*

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, антимитохондриальные антитела, АМА-М2, аутоиммунный гепатит, холестаз

**П**ервичный билиарный холангит (ПБХ) является хроническим, медленно прогрессирующим холестатическим заболеванием печени, характеризующимся наличием специфических антимитохондриальных антител (АМА) и/или антинуклеарных антител (АНА) и разрушением внутрипеченочных желчных протоков с развитием негнойного деструктивного холангита [1–3]. Предполагается, что ПБХ – полигенное заболевание, которое развивается под действием различных триггерных факторов у генетически восприимчивых лиц. ПБХ имеет широкий спектр клинических проявлений, а также может протекать бессимптомно, приводя при отсутствии адекватной терапии к развитию печеночно-кле-

точной недостаточности, тяжелому фиброзу печени и смерти [4].

ПБХ считается редким аутоиммунным заболеванием печени, встречающимся у людей всех полов, рас и этнических групп. Общая глобальная заболеваемость и распространенность ПБХ составляет 1,76 и 14,60 на 100 тыс. человек соответственно [5]. В последние годы в мире наблюдается существенный рост заболеваемости и распространенности ПБХ [6]. Современные данные показывают, что заболеваемость ПБХ выше в Северной Америке (2,75 на 100 тыс. человек) по сравнению с Европой (1,86 на 100 тыс. человек) и ниже – в Азиатско-Тихоокеанском регионе (0,84 на 100 тыс. человек). Объединенная распространенность заболевания имеет

аналогичную тенденцию: в Северной Америке (21,81/100 000), в Европе (14,59/100 000), в Азиатско-Тихоокеанском регионе (9,82/100 000) [5].

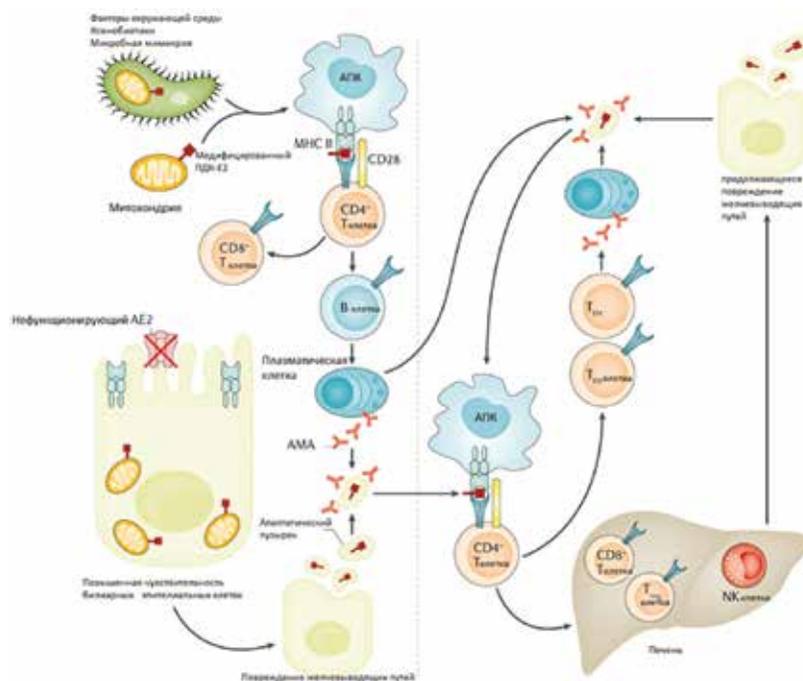
Заболевание преимущественно диагностируется у женщин среднего возраста – от 75 до 90% от общего числа больных ПБХ [1, 7]. Более ранние результаты исследований по выявлению случаев заболевания показали, что среднее соотношение женщин и мужчин составляет 9 : 1 [8]. Однако в настоящее время отмечается увеличение доли больных мужского пола, и, согласно последним эпидемиологическим исследованиям, соотношение женщин и мужчин с ПБХ составляет 4–6 : 1 [9, 10]. Достоверных статистических данных по распространенности и заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящее время нет.

Этиология и патогенез ПБХ, как и других аутоиммунных заболеваний печени, изучены не полностью, однако известно, что взаимодействие факторов окружающей среды, генетическая предрасположенность, а также влияние эпигенетических факторов формирует повышенную восприимчивость к заболеванию. Иммунная дисрегуляция, обусловленная потерей толерантности к субъединице E2 митохондриального комплекса пируватдегидрогеназы (ПДГ-E2), ассоциируется с повреждением эпителиальных клеток желчных путей [4, 11, 12] (рис. 1).

Адаптивный иммунный ответ активируется антигенпрезентирующими клетками (АПК), несущими аутоантиген, связанный с главным комплексом гистосовместимости II класса, в результате чего плазматические клетки вырабатывают специфические для заболевания антимитохондриальные антитела (АМА) [12]. АМА циркулируют на поверхности билиарных эпителиальных клеток и направлены против эпитопов белков комплекса пируватдегидрогеназы (ПДК) [13], расположенных на внутренней мембране митохондрий билиарных эпителиальных клеток.

Повреждение желчных протоков при ПБХ с дальнейшим прогрессирующим воспалением, холестазом и формированием билиарного фиброза является результатом нерегулируемого циркулирующего и внутрипеченочного иммунного ответа, характеризующегося дисбалансом между эффекторными и регуляторными путями [12]. Провоспалительные эффекторные Т-клетки (CD4, CD8) и фолликулярные Т-хелперные клетки активируются и способствуют продолжающемуся повреждению желчных протоков, которое дополнительно усиливается действием, опосредованным внутрипеченочными естественными клетками-киллерами (NK) [12].

Нередко обнаруживаемое у пациентов с ПБХ сочетание с другими аутоиммунными патологиями (системная красная волчанка, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена и др.) подтверждает предположение об участии иммунной системы в патогенезе заболевания [14].



Примечание. ПДК-E2 – пируватдегидрогеназный комплекс E2; АМА – антимитохондриальные антитела; АПК – антигенпрезентирующая клетка; AE2 – анионообменник 2; NK-клетки – естественные киллеры; Тфк – Т-фолликулярные хелперы; ТFg – фолликулярные регуляторные клетки; МНС II – главный комплекс гистосовместимости (у человека система HLA); TCR – Т-клеточный рецептор; Treg – внутрипеченочные регуляторные Т-клетки.

Рис. 1. Иммунная дисрегуляция при первичном билиарном холангите (адаптировано из [12])

Согласно разработанным критериям диагностики, которые представлены в международных и отечественных рекомендациях, диагноз ПБХ может быть установлен, если у пациента имеется два из трех следующих критериев: 1) выявление в сыворотке крови патогномоничных для заболевания антимитохондриальных антител (АМА-M2) или специфических АНА к растворимому ядерному белку (sp100) и интегральному мембранному гликопротеину (gp210); 2) биохимические признаки холестаза – повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) с исключением внепеченочной билиарной обструкции с помощью визуализирующих исследований; 3) гистологические признаки негнойного деструктивного холангита [2, 15].

Общепринятой классификации ПБХ не существует. Мы предлагаем выделить несколько основных форм заболевания, которые имеют важные клинико-лабораторные особенности и нуждаются в различных подходах к диагностике и лечению (табл. 1).

Выделение форм ПБХ имеет значение для оптимизации диагностики заболевания, своевременного начала лечения и выбора адекватной терапевтической стратегии (например, применение иммуносупрессивной терапии при наличии признаков АИГ).

**Таблица 1. Основные формы ПБХ (по [2, 16–26])**

Форма ПБХ	Характеристика
Классический (АМА-М2-позитивный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет до 95% от общего числа случаев</li> <li>Характеризуется повышением уровня ЩФ и/или ГГТП, наличием АМА-М2, признаками негнойного деструктивного холангита (при гистологическом исследовании ткани печени)</li> </ul>
АМА-М2-негативный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Встречается ~ в 5% случаев</li> <li>АНА (sp100, gp210) выявляются ~ у 30% пациентов</li> <li>Предполагаются более тяжелое течение и худшие клинические исходы заболевания</li> </ul>
ПБХ с признаками АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет ~ 5–15% от общего числа случаев</li> <li>Предполагаются более тяжелое течение и худшие клинические исходы заболевания</li> </ul>
АМА-М2-позитивный без холестаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет &lt; 1% от общего числа случаев</li> <li>Клиническая трактовка неоднозначна: здоровое носительство АМА-М2 или доклиническая стадия ПБХ</li> </ul>
ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита	<ul style="list-style-type: none"> <li>Встречается исключительно редко</li> <li>Четких критериев диагностики не существует</li> </ul>

**Таблица 2. Различия между АМА-М2-позитивной и АМА-М2-негативной формами ПБХ (по [2, 17, 18, 26, 30, 31, 33–37])**

Оцениваемый параметр	АМА-М2-позитивная форма	АМА-М2-негативная форма
Пол	Преобладают женщины	
Частота	95%	5–10%
Симптомы	Выраженный зуд	Слабый зуд
Биохимические показатели	Повышение ЩФ/ГГТП	Уровень ЩФ и ГГТП ниже, чем у АМА-М2-позитивных больных
Уровень IgG	Высокий	Низкий
Уровень IgM	Высокий	Низкий
Частота выявления		
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA и ASMA</li> <li>anti-НК1</li> <li>anti-KLHL12</li> <li>anti-gp210 и anti-sp100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~56%</li> <li>~44,7%</li> <li>~41,2%</li> <li>~30–50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~96%</li> <li>~22%</li> <li>~35%</li> <li>~30%</li> </ul>
Ассоциированные аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия, CREST-синдром	
Гистологическая картина	Негнойный деструктивный холангит	Более выраженное повреждение и дуктопения, чем у АМА-М2-позитивных больных
Прогноз	Относительно благоприятный	Данные противоречивы; предполагается более высокая частота смертности от цирроза печени и сопутствующих осложнений

Примечание. АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; ASMA – антитела к гладкой мускулатуре; anti-НК1 – антитела к гексокиназе-1; anti-KLHL12 – антитела к kelch-подобному пептиду 12; anti-gp210 – антитела к белку ядерной мембраны; anti-sp100 – антитела к белку ядерных гранул.

### АМА-М2-негативный первичный билиарный холангит

АМА-М2-негативный первичный билиарный холангит – редкая форма заболевания, при которой в сыворотке крови больных не выявляются АМА-М2 [26].

Впервые в конце XX в. немецкими учеными G. Brunner и O. Klinge для описания нескольких случаев ПБХ с отсутствием АМА-М2, но значительным повышением АНА в сыворотке крови был предложен термин «иммунный холангит». В дальнейшем терминология неоднократно менялась. В литературе можно встретить такие определения, как иммунохолангит, первичный аутоиммунный холангит, аутоиммунная холангиопатия, аутоиммунный холангит [27, 28].

АМА-негативный ПБХ встречается достаточно редко, составляя около 5% случаев заболевания [29]. Появление новых, более чувствительных и спе-

цифичных методов диагностики ПБХ, таких как метод НРИФ с использованием в качестве субстрата Нер-2 клеток (эпителиальных клеток рака гортани человека), твердофазных методов иммунного анализа (ИФА, иммуноблоттинг) [30], повысило чувствительность и специфичность обнаружения АМА и позволило установить, что до 79% пациентов, первоначально считавшихся АМА-отрицательными, на самом деле являлись АМА-положительными [31, 32].

Большинство проведенных сравнительных исследований АМА-М2-позитивного и АМА-М2-негативного ПБХ показали, что основные клинические проявления, лабораторные данные, морфологические характеристики при обеих формах заболевания преимущественно схожи, хотя некоторые различия и были выделены (табл. 2).

АМА-М2-негативный ПБХ, как и АМА-М2-позитивный, встречается преимущественно у женщин

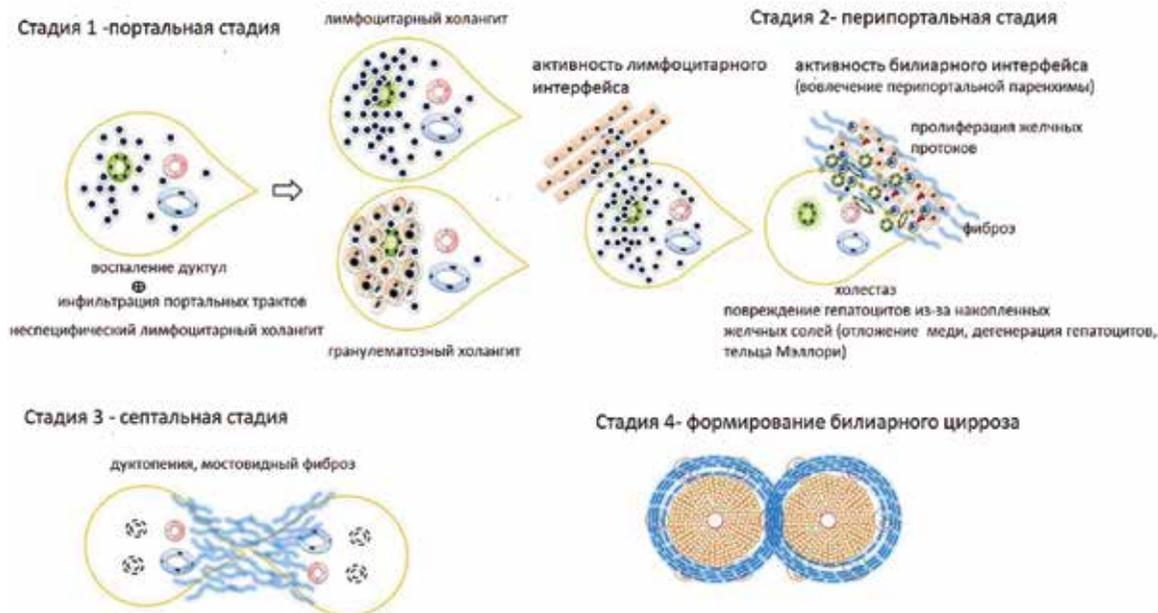


Рис. 2. Схематическое изображение гистологических стадий ПБХ (адаптировано из [45]): стадия 1 (портальная стадия) характеризуется инфильтрацией портальных трактов лимфоцитами, нейтрофилами и эозинофилами, реже встречаются разрушение желчных протоков с образованием гранулем, признаки негнойного деструктивного холангита; стадия 2 (перипортальная стадия) характеризуется увеличением воспалительных инфильтратов с вовлечением перипортальной паренхимы, портальной и перипортальной пролиферации протоков (см. рис. 1); стадия 3 (септальная стадия) характеризуется наличием мостовидного фиброза, появлением признаков дуктопении; стадия 4 (цирротическая стадия) характеризуется формированием билиарного цирроза печени, узловой регенерации паренхимы печени и выраженной дуктопенией

среднего возраста и часто может протекать бессимптомно. Самыми распространенными симптомами заболевания являются утомляемость, зуд кожи, появление желтухи на фоне прогрессирования заболевания. Крупное исследование, проведенное в Японии в 2006 г., показало, что у АМА-M2-негативных пациентов менее выражен зуд кожи, чаще наблюдается ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия) [38]. Типичными лабораторными признаками при манифестации заболевания являются повышение ЩФ и ГГТП, однако некоторые исследования показали, что у АМА-M2-негативных пациентов уровень холестатических ферментов несколько ниже [38]. При этом также может незначительно повышаться уровень трансаминаз [28, 31]. У АМА-M2-негативных пациентов отмечены более низкие уровни сывороточного IgG, а концентрация гамма-глобулинов была выше [34, 39]. Диагностическая ценность данных находок остается неясной.

В ряде исследований, направленных на выявление генетических различий между АМА-M2-положительными и АМА-M2-негативными пациентами с ПБХ, сообщалось, что частота выявления *DRB1\*08* и *DQB1\*04* была ниже у АМА-M2-негативных пациентов, чем у пациентов с положительным статусом по АМА [40].

При изучении патогенетических аспектов АМА-M2-негативного ПБХ К. Tsuneyama и соавт. обнаружили аномальную экспрессию E2-компонента комплекса пируватдегидрогеназы на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчевыводящих путей как у АМА-отрицательных, так и у АМА-положительных пациентов с ПБХ, что позволяет предполагать, что оба варианта заболевания имеют общий патогенетический механизм [41].

Согласно современным представлениям, гистологическая картина у АМА-положительных и АМА-негативных пациентов не имеет принципиальных различий [42, 43]. Отмечается лишь, что у АМА-негативных больных наблюдается несколько более выраженные повреждения и дуктопения.

J. Ludwig предлагает применять для АМА-M2-негативного ПБХ те же критерии диагностики и стадирования, что и при АМА-положительном варианте заболевания [44] (рис. 2).

Однако не так давно Nakamura и соавт. предложили новый подход к стадированию ПБХ, кроме того, введено понятие классификации ПБХ. Эта система оценки продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность по сравнению с предыдущими методами, позволяя более точно прогнозировать исход заболевания у пациентов в течение 10 лет, особенно в отношении развития цирроза и его осложнений [46, 47].

Таблица 3. Парижские критерии диагностики вариантного синдрома ПБХ/АИГ (адаптировано из [20])

Заболевание	Критерии
ПБХ	ЩФ $\geq 2$ ВГН или ГГТП $\geq 5$ ВГН Обнаружение АМА (титр $\geq 1 : 40$ ) Данные биопсии печени: негнойный деструктивный холангит
АИГ	АЛТ $\geq 5$ ВГН IgG $\geq 2$ ВГН или обнаружение anti-SMA Данные биопсии печени: умеренное или тяжелое перипортальное/перисептальное воспаление; ступенчатые некрозы; лимфоцитарные розетки

Примечание. При варианте ПБХ/АИГ необходимо наличие по крайней мере двух из трех ключевых критериев для каждого заболевания; ПБХ – первичный билиарный холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АМА – антимитохондриальные антитела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; IgG – иммуноглобулин G; anti-SMA – гладкомышечные антитела.

Проведен ряд исследований для оценки клинических исходов АМА-М2-негативного ПБХ [18, 34].

Более ранние крупные когортные исследования, например исследование P. Invernizzi и соавт., сообщают, что частота осложнений цирроза печени и развития печеночной недостаточности, приводящих к смерти или направлению на трансплантацию печени, существенно не различалась между популяцией АМА-М2-позитивного и АМА-М2-негативного ПБХ [31].

В то же время более позднее исследование G. Juliusson и соавт. показало, что при АМА-М2-отрицательном ПБХ значительно снижалась выживаемость без осложнений, связанных с печеночно-клеточной недостаточностью, увеличивались частота трансплантаций печени и смертность по сравнению с АМА-М2-положительным ПБХ [18]. В ряде исследований обнаружена связь более тяжелого течения ПБХ с различными паттернами аутоантител [48–50].

#### Вариант первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный билиарный холангит (ПБХ) – иммунологически-опосредованные заболевания печени с различными клиническими, биохимическими, серологическими и гистологическими проявлениями. У пациентов с ПБХ сразу при постановке диагноза или во время наблюдения (иногда спустя годы после начала заболевания) могут наблюдаться биохимические, серологические и гистологические признаки АИГ [51, 52]. Также сообщалось, что у пациентов с типичными признаками ПБХ или АИГ со временем может произойти переход от одного заболевания к другому [52].

Ведутся дискуссии относительно того, является ли сочетанное течение ПБХ и АИГ одновременным или последовательным возникновением двух независимых аутоиммунных заболеваний печени или это единое заболевание с одним или несколькими признаками другого [53].

Первые сообщения о клинических случаях пациентов, имеющих ПБХ с признаками АИГ, появились более полувека назад [54, 55].

Длительное время для описания этого состояния использовали термин «синдром аутоиммунного перекреста», который указывает на одновременное течение двух разных заболеваний (что в действительности характерно не для всех пациентов) [56]. Четкие границы между классическим ПБХ, ПБХ с признаками АИГ и классическим АИГ определить затруднительно [57]. В связи с этим в 2015 г. Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени было предложено использовать термин «вариант», который можно считать более точным для определения данного состояния [58].

Примерно у 5–15% больных ПБХ могут наблюдаться признаки АИГ [19, 56]. Патогенетические механизмы этой вариантной формы недостаточно изучены, однако существует предположение, что симптомы АИГ развиваются у пациентов с иммуноопосредованным холестатическим заболеванием печени и генетической восприимчивостью к АИГ, о чем свидетельствует высокая распространенность генов восприимчивости к АИГ (*HLA-DR3* или *DR4*) у пациентов с вариантной формой ПБХ/АИГ [59].

У пациентов с вариантной формой ПБХ/АИГ чаще встречаются внепеченочные аутоиммунные заболевания, например тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, витилиго, псориаз, системная красная волчанка [60].

Наличие вариантного синдрома у пациентов с ПБХ можно заподозрить, если у них наблюдаются следующие признаки: повышение маркеров цитолиза (сывороточных аминотрансфераз), повышение уровня IgG и/или гамма-глобулинов, выявление специфических аутоантител (ANA, anti-SMA и/или anti-SLA/LP, anti-LKM и anti-LC1). Типичными гистологическими признаками АИГ являются: портальная и перипортальная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с картиной интерфейс-гепатита (воспалительные инфильтраты, выходящие за перипортальную пластинку), образование печеночных розеток, дольковая некроевспалительная активность, эмпериполез, панлобулярный гепатит и мостовидный некроз [57, 58].

До сих пор наиболее часто в повседневной клинической практике для диагностики варианта ПБХ/АИГ используются предложенные в 1998 г. Парижские критерии, которые одобрены Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени [20] (табл. 3).

Согласно проведенным исследованиям, чувствительность и специфичность с использованием Парижских критериев для диагностики варианта ПБХ/АИГ составили 92 и 97% соответственно, в то время как аналогичные характеристики по упрощенной системе оценки АИГ (2008) были значительно хуже [61].

Важно отметить, что включенные в Парижские критерии аутоиммунные маркеры (АМА и anti-SMA) могут быть обнаружены при других заболеваниях, включая вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, болезнь Вильсона, а также ревматоидный артрит и системную красную волчанку [62]. Однако Парижские критерии подтверждают диагностическую ценность anti-SMA для диагностики варианта ПБХ/АИГ [20]. При этом стоит отметить, что антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (anti-SLA/LP) имеют самую высокую специфичность среди всех аутоантител, связанных с АИГ [30], хотя они не были включены в Парижские критерии [63].

Одно из недавних исследований, проведенных в Китае, показало, что для улучшения эффективности диагностики вариантной формы ПБХ/АИГ с использованием Парижских критериев необходимо рассмотреть снижение порогового значения IgG с 2,0 до 1,3 ВГН [64].

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению заболеваний печени и Британского общества гастроэнтерологов, всем пациентам с подозрением на вариантную форму ПБХ/АИГ необходимо выполнять пункционную биопсию печени [3, 65].

У пациентов, имеющих ПБХ с признаками АИГ, отмечается более тяжелое течение заболевания, а также худшие исходы, чем у лиц, имеющих только ПБХ или только АИГ [66]. Об этом свидетельствуют исследования, продемонстрировавшие более раннее развитие portalной гипертензии, декомпенсированного цирроза, более частую потребность в трансплантации печени и более высокую смертность при наличии у больных ПБХ признаков АИГ [52, 67].

Больные ПБХ с признаками АИГ нуждаются в особом терапевтическом подходе. В качестве дополнительной терапии к УДХК или начальной комбинированной терапии вместе с УДХК таким пациентам рекомендуется назначение иммунодепрессантов: кортикостероидов (с азатиоприном или без него), микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус [2, 68, 69].

Несмотря на то что, по данным некоторых исследований, у пациентов с вариантной формой

ПБХ/АИГ наблюдался худший ответ на комбинированную терапию УДХК и иммуносупрессорами, а также более высокие темпы прогрессирования заболевания, чем у пациентов только с АИГ или только с ПБХ, применение комбинированной терапии может значительно повысить эффективность лечения у таких пациентов [70–72].

### **АМА-M2-положительный ПБХ без синдрома холестаза**

Кроме описанных выше форм ПБХ, специалистами выделяется особое клиническое состояние – АМА-положительное без синдрома холестаза. Точная распространенность, клинические характеристики и прогнозы пациентов с выявленными АМА, но без клинико-лабораторных признаков холестаза активно изучаются уже несколько десятилетий.

Изолированное повышение АМА-M2 при отсутствии синдрома холестаза и клинически значимого заболевания печени, по некоторым данным, встречается у 0,5–0,64% пациентов [21, 73].

В настоящее время нет единого мнения по поводу клинической трактовки выявления АМА-M2 у бессимптомных пациентов. Наряду с точкой зрения о наличии у таких пациентов доклинической стадии ПБХ существует мнение о «здоровом носительстве» антител.

По данным ряда исследований, наличие АМА-M2 у лиц с нормальным уровнем ЩФ сопряжено с низким риском развития ПБХ, что ставит под сомнение вероятность существования доклинической стадии ПБХ [74, 75].

При этом известно, что АМА-M2 могут циркулировать в сыворотке крови за месяцы и даже годы до клинико-лабораторной манифестации ПБХ [76].

Одно из первых долгосрочных наблюдений за АМА-положительными пациентами без холестаза подтвердило гипотезу о том, что выявление АМА-M2 в диагностическом титре у пациентов без других характерных признаков заболевания является ранней, доклинической стадией ПБХ. При дальнейшем наблюдении в большинстве случаев у этих пациентов развилась классическая форма ПБХ [75, 77].

По-видимому, АМА-положительность без холестаза не просто безобидный лабораторный феномен.

В 2021 г. в Швейцарии было опубликовано исследование, в котором участвовали 30 АМА-M2-положительных пациентов с нормальным уровнем ЩФ, у 80% из которых были выявлены гистологические признаки ПБХ [78].

Наш собственный опыт также подтверждает, что у некоторых АМА-положительных пациентов, относящихся к группе риска, несмотря на отсутствие клинических проявлений и холестаза, при гистологическом исследовании ткани печени могут быть выявлены изменения, характерные для ПБХ [79].

Очевидно, синдром холестаза не всегда является обязательным условием для диагностики ПБХ. Однако только выявление АМА-М2 без проведения пункционной биопсии печени недостаточно для постановки диагноза. Динамический контроль лабораторных показателей необходим при выявлении АМА-М2 у пациентов без других клинико-лабораторных признаков ПБХ, а решение вопроса о проведении биопсии печени представляется оправданным у пациентов, находящихся в группе риска данного заболевания (женский пол, средний возраст, наличие других аутоиммунных заболеваний).

### **ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита (ПСХ)**

Данная форма ПБХ встречается исключительно редко, в литературе пока описано менее 10 таких случаев [29]. Этот вариант представляет собой синдром с клиническими и лабораторными признаками как ПБХ, так и ПСХ, включая вариант ПСХ с поражением мелких протоков. В связи с недостаточным количеством данных существование этой формы заболевания все еще обсуждается [80].

### **Заключение**

Разнообразие клинических форм ПБХ может вызывать трудности в постановке диагноза. АМА-М2-негативный вариант может рассматриваться как особая форма ПБХ. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что клинико-лабораторная и гистологическая картина заболевания не имеет существенных различий с АМА-М2-позитивным ПБХ, а тяжесть течения заболевания и частота осложнений нуждаются в дальнейшем изучении. ПБХ/АИГ – наиболее рас-

пространенная форма среди синдромов аутоиммунного перекреста, которая встречается почти у 10% взрослых пациентов с ПБХ или АИГ. У лиц с вариантной формой ПБХ/АИГ без своевременно начатой терапии заболевание, как правило, быстро прогрессирует до стадии цирроза печени. Для лечения таких пациентов обычно применяется сочетание препаратов УДХК с иммуносупрессивной терапией, но на поздних стадиях заболевания требуется трансплантация печени. Изолированная АМА-М2-позитивность – это состояние, которое нуждается в дополнительном изучении с целью уточнения его клинической сути, разработки рационального подхода к диагностике и лечению пациентов.

Сочетание ПБХ с ПСХ является исключительно редким состоянием и на сегодняшний день в мире не существует достаточного количества эффективных исследований, которые могли бы служить основой для соответствующих рекомендаций по обследованию, лечению и наблюдению пациентов с вариантом ПБХ/ПСХ.

Таким образом, изучение распространенности различных форм ПБХ, уточнение их клинико-лабораторных особенностей имеет существенное научное и практическое значение для прогнозирования течения и исходов заболевания. Ранняя диагностика атипичных форм ПБХ является серьезным вызовом для врача и имеет особое значение, поскольку только своевременное начало терапии может замедлить прогрессирование заболевания и повысить выживаемость пациентов. ☺

### **Конфликт интересов**

*Работа выполнена в рамках НИР ДЗМ г. Москвы. Регистрационный номер НИОКТР: 123040700014-4.*

### **Литература**

- Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D., et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015; 386 (10003): 1565–1575.
- You H., Ma X., Efe C., et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2022; 16 (1): 1–23.
- Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatology*. 2017; 67 (1): 145–172.
- Charatcharoenwitthaya P., Lindor K.D. Current concepts in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Ann. Hepatology*. 2005; 4 (3): 161–175.
- Lv T., Chen S., Li M., et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatology*. 2021; 36 (6): 1423–1434.
- Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021; 70 (10): 1989–2003.
- Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021; 113. (3): 170–184.
- Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353 (12): 1261–1273.
- Ileo A., Jepsen P., Morenghi E., et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci. Rep*. 2016; 6 (1): 25906.
- Lu M., Zhou Y., Haller I.V., et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatology*. 2018; 16 (8): 1342–1350.e1.
- Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12 (45): 7250–7262.

12. Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17 (2): 93–110.
13. Moteki S., Leung P.S., Dickson E.R., et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Hepatology.* 1996; 23 (3): 436–444.
14. Ma G., Yang J., Wang X., et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 11528.
15. Lindor K.D., Bowls 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.
16. Gatselis N.K., Dalekos G.N. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16 (9): 1001–1010.
17. Nakamura M., Kondo H., Mori T., et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 45 (1): 118–127.
18. Juliusson G., Imam M., Björnsson E.S., et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016; 51 (6): 745–752.
19. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54 (2): 374–385.
20. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998; 28 (2): 296–301.
21. Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S.C., et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in healthy adults. *Hepatology.* 1998; 27 (3): 656–661.
22. Bonder A., Retana A., Winston D.M., et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (7): 609–612.
23. Turchany J.M., Uibo R., Kivik T., et al. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (1): 124–126.
24. Dalekos G.N., Gatselis N.K. Variant and specific forms of autoimmune cholestatic liver diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2019; 67 (4): 197–211.
25. Sundaram S., Mazumdar K.S.S., Shukla A., et al. Overlap syndrome between primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *ACG Case Reports Journal.* 2018; 5: e54.
26. Liu B., Shi X.H., Zhang F.C., et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2008; 28 (2): 233–239.
27. Ben-Ari Z., Dhillon A.P., Sherlock S., et al. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1993; 18 (1): 10–15.
28. Michieletti P., Wanless I.R., Katz A., et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut.* 1994; 35 (2): 260–265.
29. Dalekos G.N., Lygoura V., Gatselis N.K., et al. Variants of primary biliary cholangitis: an updated mini-review. *J. Autoimm. Dis. Rheumatol.* 2018; 6: 21–28.
30. Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (review of Literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023; 68 (8): 464–474.
31. Invernizzi P., Crosignani A., Battezzati P.M., et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997; 25 (5): 1090–1095.
32. Kitami N., Komada T., Ishii H., et al. Immunological Study of Anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Int. Med.* 1995; 34 (6): 496–501.
33. Matli V.V.K., Dies D.F., Pandit S., et al. Distinction between mitochondrial antibody-positive and – negative primary biliary cholangitis. *Case Rep. Gastroenterol.* 2023; 17 (1): 14–20.
34. Mendes F., Lindor K.D. Antimitochondrial antibody – negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2008; 37 (2): 479–484.
35. Reig A., Norman G.L., Garcia M., et al. Novel anti-hexokinase 1 antibodies are associated with poor prognosis in patients with primary biliary cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (10): 1634–1641.
36. Raszeja-Wyszomirska J., Wunsch E., M. Krawczyk M., et al. Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016; 40 (4): 471–479.
37. Jin Q., Moritoki Y., Lleo A., et al. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody – positive versus antimitochondrial autoantibody – negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012; 55 (5): 1495–1506.
38. Sakauchi F., Mori M., Zeniya M., et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 30–34.
39. Nakajima M., Shimizu H., Miyazaki A., et al. Detection of IgA, IgM, and IgG subclasses of anti-M2 antibody by immunoblotting in autoimmune cholangitis: Is autoimmune cholangitis an early stage of primary biliary cirrhosis? *Gastroenterology.* 1999; 34 (5): 607–612.

40. Stone J., Wade J.A., Cauch-Dudek K., et al. Human leukocyte antigen Class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 2002; 36 (1): 8–13.
41. Tsuneyama K., Van De Water J., Van Thiel D., et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1995; 22 (5): 1440–1446.
42. O'Donohue J., Wong T., Portmann B., Williams R., et al. Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14 (10): 1143–1150.
43. Watanabe S., Deguchi A., Kurokohchi K., et al. Histopathologic comparison of anti-mitochondrial antibody-positive primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Hepatol. Res.* 2001; 19 (1): 41–51.
44. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000; 14 (4): 601–613.
45. Ozaslan E., Efe C., Gokbulut Ozaslan N., et al. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016; 40 (5): 553–561.
46. Kakuda Y., Harada K., Sawada-Kitamura S., et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum. Pathol.* 2013; 44 (6): 1107–1117.
47. Harada K., Hsu M., Ikeda H., et al. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (2): 174–181.
48. Muratori P., Muratori L., Ferrari R., et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (2): 431–437.
49. Rigopoulou E.I. et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2005; 54 (4): 528–532.
50. Wesierska-Gadek J., Penner E., Battezzati P.M., et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43 (5): 1135–1144.
51. Czaja A.J. et al. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 1998; 28 (2): 360–365.
52. Poupon R., Chazouilleres O., Corpechot C., Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44 (1): 85–90.
53. Vierling J.M. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Clin. Liv. Dis.* 2004; 8 (1): 177–194.
54. Geubel A.P., Baggenstoss A.H., Summerskill W.H.J., et al. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology.* 1976; 71 (3): 444–449.
55. Shouval D., Levij I.S., Eliakim M. Chronic active hepatitis with cholestatic features. I. A clinical and immunological study. *Am. J. Gastroenterol.* 1979; 72 (5): 542–550.
56. Dalekos G., Koskinas J., Papatheodoridis G.V. Hellenic association for the study of the liver clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (1): 1–23.
57. Schulz L., Sebode M., Weidemann S.A., Lohse A.W., et al. Variant syndromes of primary biliary cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 55–61.
58. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004.
59. Lohse A.W., Zum Büschenfelde K.-H.M., Franz B., et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of pbc in genetically susceptible individuals. *Hepatology.* 1999; 29 (4): 1078–1084.
60. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (10): 1175–1179.
61. Kuiper E.M.M., Zondervan P.E., Van Buuren Kuiper H.R., et al. Paris Criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (6): 530–534.
62. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015). *J. Dig. Dis.* 2017; 18 (5): 247–264.
63. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.* 2004; 41 (4): 677–683.
64. 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.
65. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018; 67 (9): 1568–1594.
66. Yang F., Wang Q., Wang Z., et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis. *Clin. Rev. All. Immunol.* 2016; 50 (1): 114–123.

67. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (6): 1244–1250.
68. Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J. Hepatol.* 2011; 55 (3): 636–646.
69. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60.
70. Park Y., Cho Y., Cho E.J., Kim Y.J. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2015; 21 (2): 150.
71. Ozaslan E., Efe C., Heurgué-Berlot A., et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (5): 863–869.
72. Zhang H., Li S., Yang J., et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. *Gastroenterol. Rev.* 2015; 3: 148–155.
73. Shibata M., Onozuka Y., Morizane T., et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (3): 255–259.
74. Gulamhusein A.F., Juran B.D., Atkinson E.J., et al. Low incidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in the first-degree relatives of PBC probands after 8 years of follow-up. *Liver International.* 2016; 36 (9): 1378–1382.
75. Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 152–163.
76. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5292–5304.
77. 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 (6): 1279–1284.
78. Terziroli Beretta-Piccoli B., Stirnimann G., Mertens J., et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines. *J. Autoimmun.* 2021; 116: 102578.
79. Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. и др. Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (35): 80–85.
80. Oliveira E.M.G., Oliveira P.M., Becker V., et al. Overlapping of primary biliary cirrhosis and small duct primary sclerosing cholangitis: first case report. *J. Clin. Med. Res.* 2012; 4 (6): 429–433.

### Clinical and Laboratory Features of Basic Forms of Primary Biliary Cholangitis

E.A. Sokolova, S.N. Batskikh, PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof.

A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific Center*

Contact person: Elizaveta A. Sokolova, elizaveta-orlova@yandex.ru

*Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, slowly progressing autoimmune liver disease of unknown etiology which is characterized by the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), non-purulent destructive cholangitis and cholestasis naturally leading to biliary cirrhosis. PBC is considered to be a rare disease affecting mainly middle-aged women. However, in the recent years, there has been a significant increase in PBC incidence and prevalence worldwide, including males and young people. In addition to the classic AMA-positive PBC, there are other (special) forms of the disease: AMA-M2-negative PBC, PBC with signs of autoimmune hepatitis (AIH), PBC with signs of primary sclerosing cholangitis and isolated AMA-M2-positivity (with the absence of other clinical and laboratory markers of the disease). The exact prevalence level of PBC specific forms is unknown. It is assumed that some of disease variants may have more severe course and worse clinical outcomes. The research on the prevalence of PBC special forms and clarification of their clinical and laboratory features are of significant scientific and practical importance for assessing the disease course, prognosis and outcomes. Early diagnosis of PBC special forms is a serious challenge and an important task for a physician, since timely initiation of treatment can slow the disease progress and improve patient survival.*

**Keywords:** primary biliary cholangitis, antimitochondrial antibodies, AMA-M2, autoimmune hepatitis, cholestasis

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет

# Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием *Helicobacter pylori*

М.В. Кручинина, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.<sup>2</sup>,  
А.В. Белковец, д.м.н.<sup>1,2</sup>, П.А. Сеньшина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Кручинина Маргарита Витальевна, kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Белковец А.В., Сеньшина П.А. Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-50-57

**Цель исследования** – проанализировать ассоциации между *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), возможные патогенетические механизмы воздействия хеликобактерной инфекции на развитие и прогрессирование НАЖБП.

**Материал и методы.** Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних 10 лет о взаимосвязи между *H. pylori* и НАЖБП.

**Результаты.** В обзоре представлены результаты исследований, подтверждающих и отрицающих взаимосвязь между хеликобактерной инфекцией и НАЖБП, с акцентом на метаанализы и клинические рандомизированные контролируемые исследования. Обсуждены возможные патогенетические механизмы, посредством которых *H. pylori*-инфекция может способствовать усугублению течения НАЖБП: воздействие воспалительных цитокинов и адипоцитокинов, усугубление инсулинорезистентности, измененный метаболизм липидов, нарушенный кишечный барьер и измененная микробиота, везикуляция наружной мембраны, а также инфицированные *H. pylori* клеточно-внеклеточные везикулы.

**Заключение.** Результаты экспериментальных, клинических исследований по установлению взаимосвязи между *H. pylori* и НАЖБП неоднозначны. Изучение этих ассоциаций, возможных патогенетических механизмов влияния бактерии на НАЖБП важно для понимания того, насколько эрадикационная терапия *H. pylori*-инфекции может задержать прогрессирование или улучшить метаболический статус *H. pylori*-позитивных пациентов с НАЖБП и оптимизировать терапию данного заболевания. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования в данном направлении.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциации, патогенетические механизмы

## Введение

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – грамтрицательная бактерия, инфицирующая слизистую оболочку желудка человека и заражающая около 4,4 млрд человек во всем мире с коэффициентом распространенности 44,3% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 40,9–47,7) [1–3]. Результаты много-

численных исследований подтвердили, что именно *H. pylori* инициирует воспаление и прогрессирование хронического гастрита в рак желудка [4–6]. Связь инфекции *H. pylori* с различными патологическими состояниями желудка хорошо изучена, но влияние бактерии на организм в целом до сих пор вызывает сомнения. Общеизвестно, что некоторые

локальные патогены могут оказывать системное патологическое воздействие [7]. Есть исследования о взаимосвязи инфекции *H. pylori* с различными экстрагастральными заболеваниями: железодефицитной анемией, первичной иммунной тромбоцитопенией, дефицитом витамина B<sub>12</sub>, инсультом, болезнью Альцгеймера и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8]. Причем активно обсуждается не только роль *H. pylori* в возникновении внежелудочной патологии, но и способность бактерии изменять фенотип заболевания. Согласно последним консенсусным документам в отношении лечения *H. pylori*-инфекции, *H. pylori* следует выявлять и в случае ее обнаружения эрадикаровать только у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, железодефицитной анемией и дефицитом витамина B<sub>12</sub> [7].

НАЖБП, как и *H. pylori*-инфекция, имеет высокую распространенность, которая во всем мире оценивается приблизительно в 29,1% (95% ДИ 26,8–31,5) [9, 10].

Однако вопросы, связанные с патогенезом НАЖБП, до сих пор активно изучаются с основными акцентами на инсулинорезистентность (ИР), воздействие секретируемых жировой тканью гормонов, факторов питания и кишечной микробиоты [11].

После сообщения М. Cindoruk и соавт. об обнаружении ДНК *H. pylori* в печени пациента со стеатогепатитом [12] потенциальная связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП стала активно изучаться [13–15]. С учетом высокого уровня как хеликобактерной инфекции, так и НАЖБП в мире, значительная часть пациентов имеет оба заболевания одновременно. В ряде многоцентровых клинических исследований выявлены различные ассоциации между инфицированием *H. pylori* и НАЖБП [13, 16, 17], однако в других исследованиях связи между этими патологиями не было обнаружено [18–20]. Таким образом, вопросы по вероятным патогенетическим механизмам этой взаимосвязи остаются актуальными и в настоящее время.

**Цель исследования** – проанализировать ассоциации между *H. pylori* и НАЖБП, возможные патогенетические механизмы воздействия хеликобактерной инфекции на развитие и прогрессирование НАЖБП.

### Экспериментальные данные

Экспериментальные модели на животных дают нам немного информации. В одном исследовании [14] была сконструирована мышьяная модель инфекции *H. pylori* с диетическими различиями: рацион с высоким содержанием жиров (кетогенная диета) и контрольная диета в течение шести месяцев. Наблюдение показало, что у мышей, инфицированных *H. pylori* и получавших кетогенную диету, была значительно увеличена окружность живота, выше уровень глюкозы в крови натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и активность аланинаминотрансфе-

разы; также наблюдалась большая степень стеатоза печени по сравнению с животными группы с кетогенной диетой без *H. pylori*. Было также продемонстрировано влияние инфекции *H. pylori* на способность тетрахлорметана индуцировать фиброз печени на животных моделях [21] с определением в качестве провоспалительных сигнальных путей трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-beta1) [22].

### Положительная корреляция между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП

Клинические исследования, по результатам ряда метаанализов, показали положительную корреляцию между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП. Так, результаты девяти метаанализов с включением от 38 622 до 218 573 участников в каждом исследовании, выполненных К. Wijarnpreecha и соавт. (2018), R. Liu. и соавт. (2019), А. Mantovani и соавт. (2019), L. Ning и соавт. (2019), В. G. Zhou и соавт. (2019), L. Wei et Ding (2021), К. Heydari и соавт. (2022), Z. Ma и соавт. (2022), G. Xu и соавт. (2023), продемонстрировали повышенный риск развития или прогрессирования НАЖБП у лиц, инфицированных *H. pylori* [23–31]. Необходимо отметить, что данные ассоциации особенно характерны для азиатских популяций, что, в свою очередь, связано с различиями в статусе цитотоксин-ассоциированного гена А (CagA) и, соответственно, вирулентности штаммов *H. pylori* между Азией и другими регионами [32, 33]. Доля инфекции *H. pylori* у пациентов с НАЖБП была в 1,14–1,53 раза выше, чем у пациентов без НАЖБП. Было сделано предположение, что данная инфекция в сочетании с питанием полуфабрикатами, продуктами быстрого приготовления, неправильным образом жизни может усугубить фенотипические проявления НАЖБП. Еще одно крупное исследование с включением 16 942 участников также показало значимую связь между инфекцией *H. pylori* и метаболическим индексом у людей [34], что согласуется с данными G. M. Vuzás и соавт. [35].

Следует отметить, что большинство включенных в обзор исследований были перекрестными и не могли проиллюстрировать причинно-следственную связь между *H. pylori* и НАЖБП, более того, достаточно сложно скорректировать влияние таких искажающих факторов, как уровень гигиены, пищевые привычки, физическая активность и генетика, на основе клинических данных, собранных с помощью метаанализов.

### Отрицательная корреляция между *H. pylori* и НАЖБП

В ряде исследований отрицается корреляция между *H. pylori* и НАЖБП. Так, результаты 13 клинических исследований, включая одно исследование двунаправленной менделевской рандомизации [36], два клинических испытания [18, 37], десять перекрестных исследований [19, 20, 38–45], не

подтвердили причинно-следственной связи между *H. pylori* и НАЖБП.

Y. Liu и соавт. [36] не выявили причинно-следственной связи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП (отношение шансов (ОШ) 1,05 (95% ДИ 0,78–1,41). *H. pylori*-инфекция не была значимо связана с уровнем триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и уровнем глюкозы в плазме крови натощак. Низкий показатель 95% ДИ для ОШ в некоторых исследованиях [19, 20, 43, 44] был близок к единице, следовательно, такие статистические результаты имеют сомнительную надежность на практике.

Другими исследователями [39] значимость связи *H. pylori* и НАЖБП была показана после внесения поправки на возраст и пол (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0–1,1;  $p=0,004$ ). Тем не менее после поправки на индекс массы тела (ИМТ), а также систолическое и диастолическое артериальное давление значимой связи выявлено не было (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,9–1,0;  $p=0,097$ ). Результаты корректировки метаболического индекса показали отсутствие связи между *H. pylori*-инфекцией и НАЖБП и вызвали предположение, что инфекция *H. pylori* может приводить к метаболическим нарушениям, а не вызывать НАЖБП напрямую.

### Эрадикация *H. pylori* у позитивных пациентов с НАЖБП

Клинические рандомизированные контролируемые исследования по эрадикации *H. pylori* у позитивных пациентов с НАЖБП [15, 18, 37, 46, 47] указывают, что элиминация инфекции способствует улучшению метаболических показателей. Y.Y. Yu и соавт. [15] включили в исследование 191 *H. pylori*-позитивного пациента с НАЖБП и случайным образом разделили их на группы – без эрадикации (рекомендации по здоровому образу жизни) и с эрадикационной терапией *H. pylori* (здоровый образ жизни плюс 14-дневная четырехкомпонентная терапия). Через год в группе успешно пролеченных улучшились такие показатели, как метаболический индекс и контролируемый параметр затухания (САР-функция) FibroScan.

Показатели, используемые для оценки инсулинорезистентности (метаболический индекс, НОМА-индекс, ТГ, ИМТ), значение САР-функции и воспалительные маркеры (уровень лейкоцитов, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в группе с проведенной эрадикационной терапией оказались значимо ниже по сравнению с группой без лечения. R. Jamal и соавт. в исследовании пациентов с НАЖБП не выявили различий в показателях в зависимости от наличия или отсутствия эрадикационной терапии [18].

Не показано и долгосрочного влияния эрадикации инфекции на стеатоз печени, оцениваемый с помощью магнитно-резонансной томографии [37]. Тем не менее была выявлена тенденция

к улучшению показателей фиброза при НАЖБП после эрадикации *H. pylori*. Проведенное в 2020 г. ретроспективное исследование показало, что активная инфекция *H. pylori* была в значительной степени связана с функцией печени, результатами гомеостатической модели оценки ИР и стадией фиброза печени [17].

Проспективное наблюдение 369 пациентов с НАЖБП (171 *H. pylori*-положительный и 198 *H. pylori*-отрицательных) в течение 24 месяцев показало снижение ИР, улучшение липидного профиля, индекса стеатоза печени (HSI) и показателя содержания жира в печени при НАЖБП на фоне эрадикации *H. pylori* [46], а также повышение уровня ХС ЛПВП и улучшение других метаболических параметров [47].

### Возможный механизм прогрессирования НАЖБП при инфицировании *H. pylori*

Нет прямых экспериментальных доказательств того, что инфекция *H. pylori* оказывает непосредственное влияние на НАЖБП [48–50]. Предполагают воздействие внеклеточных везикул или везикул наружной мембраны *H. pylori* (рисунок). У пациентов с персистирующей инфекцией *H. pylori* может возникнуть хроническое воспаление низкой степени активности и повышенный уровень воспалительного NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) [51] и воспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) [35]. Инфламмосомы (многобелковые олигомерные комплексы, способствующие секреции провоспалительных цитокинов и активирующие воспалительный ответ) и воспалительные цитокины, секретируемые инфицированными *H. pylori* эпителиальными клетками желудка, слизистыми и циркулирующими моноцитами [52], попадают в печень через систему кровообращения. В частности, ИЛ-1 $\beta$  принимает непосредственное участие в ИЛ-1 $\beta$ /ФНО-индуцированном некрозе гепатоцитов [53]. ФНО- $\alpha$  напрямую увеличивает экспрессию протеиназы 1 тучных клеток, трансформирующего фактора роста бета-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в гепатоцитах, участвуя таким образом в метаболизме липидов в печени, воспалении и процессах фиброгенеза [54]. Исследования показали, что ИЛ-6 участвует в прогрессировании неалкогольного стеатогепатита через ИЛ-6/сигнальный передатчик и активатор транскрипции 3 (STAT3) [55, 56].

Таким образом, системное воспаление низкой активности, вызванное инфекцией *H. pylori*, может усугублять течение НАЖБП. Более того, различные воспалительные цитокины прямо или опосредованно действуют на жировую ткань, печень и кишечник, вызывая ИР или усугубляя ее, а также разрушают кишечный барьер, приводя к стеатозу гепатоцитов или активируя развитие фиброза печени. Другим возможным механизмом является воздействие внеклеточных везикул, выделяемых клетками хозяина, инфицированными *H. pylori*, или везикул наружной мембраны, секретируемых

*H. pylori*, которые действуют непосредственно на печень и способствуют развитию НАЖБП.

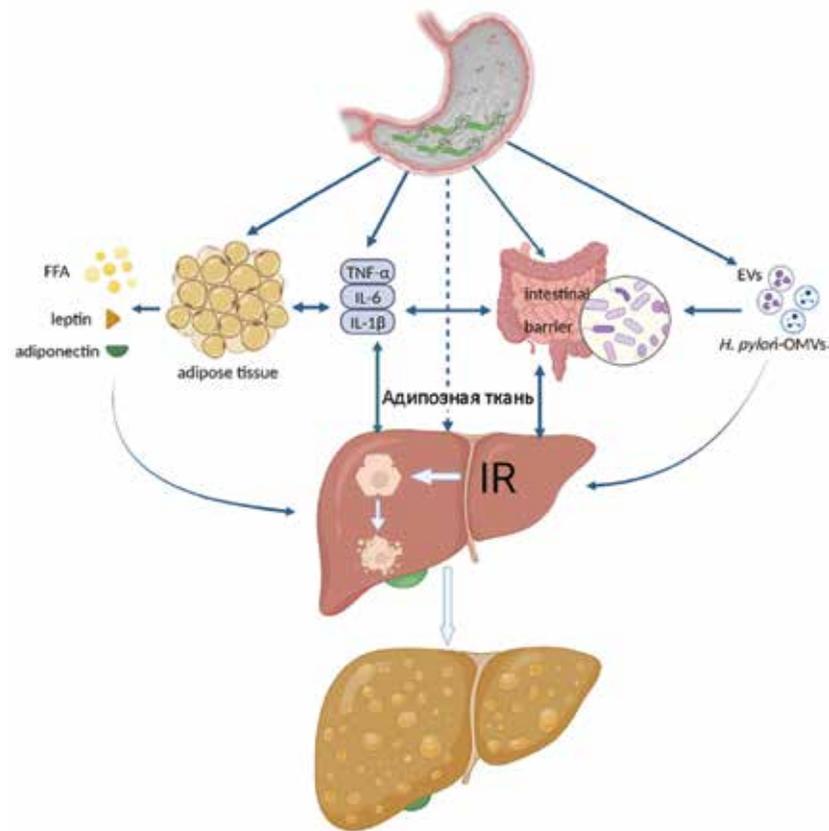
Висцеральная белая жировая ткань при инфильтрации воспалительными клетками высвобождает адипоцитокины (включая адипонектин, лептин и резистин) и факторы воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), которые участвуют в регуляции ИР и воспаления через эндокринную систему или паракринные механизмы [57, 58]. Связь инфекции *H. pylori* с адипоцитокинами сыворотки остается предметом дискуссии, поскольку клинические наблюдательные исследования показали противоречивые результаты. Так, L.W. Chen и соавт. не обнаружили значительной разницы в уровнях циркулирующего в кровотоке лептина и адипонектина в зависимости от *H. pylori*-статуса [59]. Другими исследователями было выявлено значительное снижение уровня лептина в сыворотке и отсутствие изменений в показателях адипонектина после эрадикационной терапии *H. pylori* [46], тогда как T. Ando и соавт. зафиксировали значительное повышение уровня адипонектина в сыворотке после успешного лечения этой инфекции [60]. Противоречивость вышеуказанных результатов требует проведения крупномасштабных проспективных исследований для определения конкретных связей между инфекцией *H. pylori* и адипоцитокинами.

### Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность как ключевое звено патогенеза НАЖБП играет значительную роль в отложении ТГ в печени, воспалительной реакции и прогрессировании фиброза печени [61]. Многочисленные исследования показали, что инфицирование *H. pylori* является независимым фактором риска развития ИР [62]. Так, у *H. pylori*-инфицированных пациентов показатели уровня глюкозы, инсулина натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и НОМА-ИР значительно снизились после эрадикации *H. pylori* [63–65]. Исследования на животных показали, что у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и инфицированных *H. pylori*, развивалась более тяжелая ИР, чем у мышей, получавших только такую диету [66]. Дальнейшие исследования показали, что инфекция *H. pylori* увеличивает экспрессию транскрипционного фактора c-Jun, связанного с воспалением, который в свою очередь может связываться с промоторной областью гена *miR-203*, ингибируя экспрессию *miR-203* (ингибитора инсулинового регулятора отрицательной обратной связи SOCS3), и в конечном итоге стимулировать печеночную ИР через метаболический путь c-Jun/*miR-203*/SOCS3 [67].

### Нарушение липидного обмена в гепатоцитах при НАЖБП

В результате некоторых исследований получены данные о влиянии инфекции *H. pylori* на липидный обмен [35, 68, 69] с улучшением липидных показателей после эрадикации *H. pylori* [70].



Примечание. FFA/СЖК – свободная жирная кислота; ИР/ИР – инсулинорезистентность; EVs/BB – внеклеточные везикулы; *H. pylori* – OMV/везикулы наружной мембраны *H. pylori* [34].

### Механизмы прогрессирования НАЖБП при инфекции *H. pylori*

При НАЖБП наблюдается отложение ТГ в печени, в том числе из-за их повышенного синтеза (липогенез *de novo*) и избыточного поступления свободных жирных кислот в клетки печени [71, 72].

Нет прямых доказательств того, что инфекция *H. pylori* увеличивает липолиз жировой ткани, однако показано, что хроническое системное воспаление, вызванное хеликобактером, индуцирует липолиз белой жировой ткани [73, 74]. Тем не менее вопрос о непосредственном влиянии *H. pylori* на липогенез *de novo* в печени остается открытым и нуждается в дальнейших экспериментальных исследованиях.

Инфекция *H. pylori* оказывает влияние на кишечный барьер и микробиоту кишечника, воздействуя таким образом на метаболизм липидов, обусловленный рационом питания. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) являются транспортерами ТГ, синтезируемых печенью, к периферическим органам или в систему кровообращения [75]. Уровень переносимых током крови ЛПОНП значительно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*, чем у неинфицированных пациентов [76], что может быть косвенным результатом ИР, вызванной инфекцией *H. pylori* или стрессом эндоплазматического ретикула в гепатоцитах.

## Взаимодействие кишечного барьера и микробиоты с инфекцией *H. pylori*

При гипоксии, воспалительных реакциях и нарушениях микробиоты кишечника кишечные бактерии и их метаболиты проходят через поврежденный кишечный барьер, попадая в кровоток и участвуя в развитии НАЖБП [77]. В клинических исследованиях инфекция *H. pylori* была связана с изменениями в фекальной микробиоте и увеличением общего разнообразия фекальных микроорганизмов [78]. Экспериментальные исследования показали, что в кишечнике у мышей на фоне гиперкалорийной диеты и *H. pylori*-инфекции увеличивалась численность *Helicobacter* и снижалась численность *Lactobacillus* с потерей разнообразия. В то же время инфекция *H. pylori* усугубляла гипергликемию, вызванную диетой с высоким содержанием жиров, которую не удалось вернуть к референтным значениям даже после эрадикации *H. pylori* [79].

Другое исследование на мышах, также с пищевым рационом с высоким содержанием жиров и инфицированных *H. pylori*, показало, что экспрессия компонентов плотных соединений, таких как окклюдин, зона плотных контактов-1 и клаудин-1, которые являются важными компонентами кишечного барьера, значительно снижается. Это свидетельствует о том, что инфекция *H. pylori* напрямую влияет на барьерную функцию кишечника [66]. Дальнейшие исследования показали, что CagA-содержащие экзосомы повышают проницаемость кишечника вследствие усиления экспрессии клаудина-2 посредством активации CDX2 (каудально-связанная гомеодоменная транскрипция 2) [80]. Таким образом, дисфункция кишечного барьера приводит к увеличению кишечной проницаемости для кишечных бактерий, их метаболитов (таких как диметиламин, триметиламин) и липополисахаридов, поступающих в печень и вызывающих воспалительную ре-

акцию, повреждение гепатоцитов и фиброз печени [81]. Более того, эпителиальные клетки кишечника выделяют воспалительные цитокины, способствующие прогрессированию НАЖБП [82] и нарушающие всасывание нутриентов в кишечнике с нарастанием дефицита холина [83].

## Заключение

НАЖБП и инфицирование *H. pylori* являются хроническими и часто встречающимися заболеваниями. Важно понимать, насколько эрадикационная терапия *H. pylori* может задержать прогрессирование или улучшить метаболический статус *H. pylori*-позитивных пациентов с НАЖБП, поскольку полученные на сегодняшний день результаты исследований неоднозначны. Анализ взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП поможет понять механизмы, посредством которых инфицирование *H. pylori* приводит к экстрагастральным заболеваниям, что будет способствовать оптимизации терапии НАЖБП, в том числе, возможно, и с помощью эрадикации *H. pylori*. Необходимы новые многоцентровые проспективные исследования для демонстрации того, имеет ли эрадикация *H. pylori* дополнительные преимущества для пациентов с НАЖБП; а экспериментальные исследования помогут в более глубоком понимании механизмов развития этой патологии и участия в этом различных воспалительных процессов, включая хеликобактерную инфекцию. ●

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Информация о финансовой поддержке

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003.

## Литература

1. Hooi J., Lai W.Y., Ng W.K., et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420–429.
2. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018; (1): e12514.
3. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 868–876.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735–6740.
5. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 784–789.
6. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers, E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol.* 2006; 19: 449–490.
7. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 8.
8. Santos M., de Brito B.B., da Silva F., et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26: 4076–4093.
9. Mavilia-Scranton M.G., Wu G.Y., Dharan M. Impact of Helicobacter pylori Infection on the Pathogenesis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2023; 11 (3): 670–674.
10. Boeckmans J., Rombaut M., Demuyser T., et al. Infections at the nexus of metabolic-associated fatty liver disease. *Arch Toxicol.* 2021; 95 (7): 2235–2253.



11. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab. Clin. Exp.* 2016; 65: 1038–1048.
12. Cindoruk M., Cirak M.Y., Unal S., et al. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 33–36.
13. Kim T.J., Sinn D.H., Min Y.W., et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2017; 52: 1201–1210.
14. He C., Cheng D., Wang H., et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced nonalcoholic fatty liver in mice. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42: 360–367.
15. Yu Y.Y., Tong Y.L., Wu L.Y., Yu X.Y. *Helicobacter pylori* infection eradication for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2022; 12: 19530.
16. Sumida Y., Kanemasa K., Imai S., et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2015; 50: 996–1004.
17. Doulberis M., Srivastava S., Polyzos S.A., et al. Active *Helicobacter pylori* infection is independently associated with nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 933.
18. Jamali R., Mofid A., Vahedi H., et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. *Hepat. Mon.* 2013; 13: e14679.
19. Okushin K., Takahashi Y., Yamamichi N., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 25.
20. Baeg M.K., Yoon S.K., Ko S.H., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 2592–2600.
21. Goo M.J., Ki M.R., Lee H.R., et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab. Invest.* 2009; 89: 1291–1303.
22. Ki M.R., Goo M.J., Park J.K., et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- $\beta$ 1-induced inflammatory signaling. *Lab. Invest.* 2010; 90: 1507–1516.
23. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Panjawatanan P., et al. *Helicobacter pylori* and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: 386–391.
24. Liu R., Liu Q., He Y., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Med. (Abingdon).* 2019; 98: e17781.
25. Mantovani A., Turino T., Altomari A., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Metab. Clin. Exp.* 2019; 96: 56–65.
26. Ning L., Liu R., Lou X., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 31: 735–742.
27. Zhou B.G., Yang H.J., Xu W., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter.* 2019; 24: e12576.
28. Wei L., Ding H.G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: what should we expect from a meta-analysis. *Med. (Abingdon).* 2021; 100: e26706.
29. Heydari K., Yousefi M., Alizadeh-Navaei R., et al. *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Turk J. Gastroenterol.* 2022; 33: 171–181.
30. Ma Z., Chu X., Yan X., Wang W. Association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease for Asian and non-Asian population: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health.* 2022; 10:1062942.
31. Xu G., Ma S., Dong L., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* infection with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 5521239.
32. Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* typing as a tool for tracking human migration. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 829–834.
33. 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: 163.
34. Chen X., Peng R., Peng D., et al. An update: is there a relationship between *H. pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease? Why is this subject of interest? *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1282956.
35. Buzás G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 5226–5234.
36. Liu Y., Xu H., Zhao Z., et al. No evidence for a causal link between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1018322.
37. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arquivos Gastroenterol.* 2014; 51: 261–268.
38. Cai O., Huang Z., Li M., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a single-center clinical study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018; 2018: 8040262.
39. Fan N., Peng L., Xia Z., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in China. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 73.

40. Kang S.J., Kim H.J., Kim D., et al. Association between *cagA* negative *Helicobacter pylori* status and nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One*. 2018; 13: e0202325.
41. Lu L.J., Hao N.B., Liu J.J., et al. Correlation between helicobacter pylori infection and metabolic abnormality in general population: A cross-sectional study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018; 7410801.
42. Han Y.M., Lee J., Choi J.M., et al. The association between *Helicobacter pylori* with nonalcoholic fatty liver disease assessed by controlled attenuation parameter and other metabolic factors. *PLoS One*. 2021; 16: e0260994.
43. Rahman M.M., Kibria M.G., Sultana N., et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* and its association with metabolic syndrome in a rural community of Bangladesh. *JGH Open*. 2021; 5: 64–72.
44. Wang W., Fan M., Gong R., et al. *Helicobacter pylori* infection is not an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease in China. *BMC Gastroenterol.* 2022; (1): 81.
45. Wernly S., Wernly B., Semmler G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not independently associated with *Helicobacter pylori* in a central European screening cohort. *Minerva Med.* 2022; 113: 936–949.
46. Abdel-Razik A., Mousa N., Shabana W., et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma. *Helicobacter*. 2018; 23: e12537.
47. Maharshi V., Gupta P., Kumar V.L., et al. Effect of *Helicobacter pylori*-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2020; 8: 104–110.
48. Li M., Shen Z., Li Y.M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7024–7031.
49. Cheng D.D., He C., Ai H.H., et al. The possible role of helicobacter pylori infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 743.
50. Douberis M., Papaefthymiou A., Srivastava, D.S., et al. Update on the association between non-alcoholic fatty liver disease and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75: e13737.
51. Pérez-Figueroa E., Torres J., Sánchez-Zaucó N., et al. Activation of NLRP3 inflammasome in human neutrophils by *Helicobacter pylori* infection. *Innate Immun.* 2016; 22: 103–112.
52. Algood H.M., Cover T.L. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 597–613.
53. Shen Y., Malik S.A., Amir M., et al. Decreased hepatocyte autophagy leads to synergistic IL-1 $\beta$  and TNF mouse liver injury and inflammation. *Hepatology*. 2020; 72: 595–608.
54. Kakino S., Ohki T., Nakayama H., et al. Pivotal role of TNF- $\alpha$  in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in a murine model. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50: 80–87.
55. Cai X., Fang C., Hayashi S., et al. Pu-erh tea extract ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance by modulating hepatic IL-6/STAT3 signaling in mice. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 819–829.
56. Li H., Liu N.N., Li J.R., et al. Bicyclol ameliorates advanced liver diseases in murine models via inhibiting the IL-6/STAT3 signaling pathway. *BioMed. Pharmacother.* 2022; 150: 113083.
57. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
58. Stojavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L., et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 18070–18091.
59. Chen L.W., Chien C.Y., Yang K.J., et al. *Helicobacter pylori* infection increases insulin resistance and metabolic syndrome in residents younger than 50 years old: a community-based study. *PLoS One*. 2015; 10: e0128671.
60. Ando T., Ishikawa T., Takagi T., et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter*. 2013; 18: 158–164.
61. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2019; 40: 1367–1393.
62. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009; 14: 144–150.
63. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *BioMed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159: 242–245.
64. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011; 16: 79–88.
65. Azami M., Baradaran H.R., Dehghanbanadaki H., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of metabolic syndrome and insulin resistance: an updated systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13: 145.
66. He C., Yang Z., Cheng D., et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced insulin resistance in association with gut microbiota of mice. *EBioMedicine*. 2016; 12: 247–254.
67. Zhou X., Liu W., Gu M., et al. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J. Gastroenterol.* 2015; 50: 1027–1040.
68. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397: 2212–2224.

69. Watanabe J., Hamasaki M., Kotani K. The effect of helicobacter pylori eradication on lipid levels: a meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 904.
70. Wang Z., Wang W., Gong R., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* alleviates lipid metabolism deterioration: a large-cohort propensity score-matched analysis. *Lipids Health Dis.* 2022; 21: 34.
71. Kawano Y., Cohen D.E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 434–441.
72. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1343–1351.
73. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821–1830.
74. Chen P., Li L., Wang H., et al. Omeprazole, an inhibitor of proton pump, suppresses De novo lipogenesis in gastric epithelial cells. *BioMed. Pharmacother.* 2020; 130: 110472.
75. Heeren J., Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol. Metab.* 2021; 50: 101238.
76. Işıktaş Sayılar E., Çelik B., Dumlu Ş. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome. *Turk J. Gastroenterol.* 2015; 26: 468–473.
77. Sanduzzi Zamparelli M., Compare D., Coccoli P., et al. The metabolic role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1225.
78. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., et al. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci. Rep.* 2019; 9: 20100.
79. Peng C., Xu X., He Z., et al. *Helicobacter pylori* infection worsens impaired glucose regulation in high-fat diet mice in association with an altered gut microbiome and metabolome. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 105: 2081–2095.
80. Guo Y., Xu C., Gong R., et al. Exosomal CagA from *Helicobacter pylori* aggravates intestinal epithelium barrier dysfunction in chronic colitis by facilitating Claudin-2 expression. *Gut. Pathog.* 2022; 14: 13.
81. Cui Y., Wang Q., Chang R., et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67: 2754–2762.
82. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001; 48: 206–211.
83. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology.* 2011; 140: 976–986.

## Associations Between Fatty Liver Disease and Helicobacter Pylori Infection

M.V. Kruchinina, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, M.F. Osipenko, PhD, Prof.<sup>2</sup>, A.V. Belkovets, PhD<sup>1,2</sup>, P.A. Senshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

Contact person: Margarita V. Kruchinina, kruchmargo@yandex.ru

*The aim of this review is to analyze the associations between Helicobacter pylori (H. pylori) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), possible pathogenic mechanisms of the effect of H. pylori infection on the development and progression of NAFLD.*

**Material and methods.** Keywords were searched in the text databases Scopus, Web of Science, PubMed from literature sources of the last 10 years on the relationship between H. pylori and NAFLD.

**Results.** The review presents the results of studies confirming and rejecting the relationship between Helicobacter infection and NAFLD, with a focus on meta-analyses and clinical randomized controlled trials. Possible pathogenic mechanisms by which H. pylori infection can aggravate the course of NAFLD are discussed: the effect of inflammatory cytokines and adipocytokines, worsening of insulin resistance, altered lipid metabolism, impaired intestinal barrier and altered microbiota, outer membrane vesiculation, as well as H. pylori infected cell-extracellular vesicles.

**Conclusion.** The results of experimental, clinical studies to establish a relationship between H. pylori and non-alcoholic fatty liver disease are mixed. Studying these associations, possible pathogenetic mechanisms of the influence of the bacterium on NAFLD is important for understanding how eradication therapy of H. pylori infection can delay progression or improve the metabolic status of H. pylori-positive patients with NAFLD and optimize therapy of this disease. Further large-scale research in this direction is needed.

**Keywords:** *Helicobacter pylori, non-alcoholic fatty liver disease, associations, pathogenic mechanisms*



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва

<sup>3</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

<sup>4</sup> Российский университет медицины, Москва

<sup>5</sup> Тверской государственный медицинский университет

# Роль питания, нутриентов и изменения образа жизни в лечении неалкогольной жировой болезни печени

М.Г. Ипатова, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>3, 4, 5</sup>

Адрес для переписки: Мария Георгиевна Ипатова, mariachka1@mail.ru

Для цитирования: Ипатова М.Г., Бордин Д.С. Роль питания, нутриентов и изменения образа жизни в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-58-64

*В статье обсуждаются последние данные о роли и эффективности изменения образа жизни, питания и приема различных нутриентов в профилактике и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на основе результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов.*

**Ключевые слова:** НАЖБП, физическая активность, диета, нутриенты, клинические исследования

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире, ассоциированное с ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом и метаболическими нарушениями [1]. НАЖБП является серьезной проблемой для здравоохранения, так как с ней ассоциирован повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [2]. В исследовании С. Estes и соавт. (2018) было показано, что ожирение встречалось у 51,34% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 41,38–61,20) при НАЖБП и 81,83% (95% ДИ 55,16–94,28) у пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сахарный диабет 2-го типа встречался у 22,51% с НАЖБП (95% ДИ 17,92–27,89) и 43,63% (95% ДИ 30,28–57,98) при НАЖБП и НАСГ; распространенность гиперлипидемии/дислипидемии составила 69,16% при НАЖБП (95% ДИ 49,91–83,46) и 72,13% (95% ДИ 54,59–84,78) среди пациентов с НАЖБП и НАСГ, а артериальная гипертензия – 39,34% при НАЖБП (95% ДИ 33,15–45,88) и 67,97% (95% ДИ 56,31–77,74) среди пациентов с НАЖБП и НАСГ. Метаболический синдром был выявлен у 42,54% (95% ДИ 30,06–56,05) и 70,65% (95% ДИ 54,64–82,79) пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно [3].

Как правило, НАЖБП включает в себя широкий патологический спектр от простого стеатоза до НАСГ с различной степенью фиброза, что ведет к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4–7].

Распространенность НАЖБП во всем мире ежегодно растет, и если среди взрослого населения в 2017 г. этот показатель составлял 20–30% [8], то в 2022 г. он увеличился до 32,4% [9]. При анализе популяционных исследований НАЖБП за период с 1990 по 2019 г., в который было включено 92 работы и 9 361 716 пациентов, глобальная распространенность НАЖБП увеличилась на 50,4% (с 25,26% в 1990–2006 гг. до 38,00% в 2016–2019 гг.,  $p < 0,001$ ). Самая высокая распространенность НАЖБП отмечена в Латинской Америке – 44,37%, затем на Ближнем Востоке и в Северной Африке – 36,53%, в Южной Азии – 33,83%, Юго-Восточной Азии – 33,07%, Северной Америке – 31,20%, Восточной Азии – 29,71%, Азиатско-Тихоокеанском регионе – 28,02%, реже – в Западной Европе – 25,10% [10].

В России, согласно мультицентровым исследованиям DIREG и DIREG-2, среди пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП выросла с 27% (2007) до 37,3% (2015) [11, 12]. А по данным эпидемиологического исследования



ЭССЕ-РФ-2 (2022), распространенность НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [13]. Схожие данные о распространенности НАЖБП в РФ и тенденции к ее росту были продемонстрированы и в недавнем метаанализе пяти исследований с общей выборкой 96 680 пациентов [14].

Основным фактором риска НАЖБП служит избыточное потребление калорий [15], особенно рафинированного сахара (сахароза, фруктоза и кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы), которое играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП из-за увеличения синтеза триглицеридов в печени [16–19]. Также получены данные, что безалкогольные напитки на основе колы, содержащие карамельный краситель, богатый конечными продуктами гликирования, способны повышать резистентность к инсулину, вызывать воспаление и усугублять повреждение печени до стеатогепатита и фиброза [20, 21]. Кроме того, появляется все больше доказательств, что потребление фруктозы связано с изменениями микрофлоры кишечника, повышенной проницаемостью, эндотоксинемией, повышенной выработкой фактора некроза опухоли, перекисным окислением липидов и стеатозом печени [16, 17].

Пациенты с НАЖБП характеризуются «тройным поведенческим синдромом»: 1) малоподвижным образом жизни (сидячий образ жизни); 2) низкой физической активностью; 3) неправильным питанием [22]. Малоподвижный образ жизни, также называемый физической инертностью, тесно связан с развитием более тридцати хронических заболеваний [23]. Известно, что именно повседневная регулярная физическая активность, а не спортивные упражнения связаны с улучшением здоровья человека. В исследовании профессора J. Morris (1953) было продемонстрировано, что у водителей автобусов (в Великобритании), которые большую часть дня проводили сидя, вероятность развития ишемической болезни сердца была в три раза выше, чем у кондукторов двухэтажных автобусов, которые большую часть дня проводили в физической активности [24]. В других исследованиях было показано, что физические упражнения даже без снижения массы тела приводят к уменьшению количества липидов в печени на 20–30% [25, 26]. Это обусловлено тем, что физические упражнения значительно уменьшают количество висцеральной жировой ткани, которая напрямую связана с воспалением и фиброзом печени вследствие избыточного поступления жирных кислот и триглицеридов, синтеза цитокинов и адипокинов, которые способствуют накоплению липидов в печени, резистентности к инсулину и воспалению [27]. Хотя физические упражнения оказывают значительное и клинически значимое влияние на уровень липидов в печени (снижение на 20–30%), их эф-

фект невелик по сравнению со снижением веса, которое может привести к уменьшению уровня жира в печени более чем на 80% [22, 28]. Таким образом, пациентам с НАЖБП необходимо как можно больше внимания уделять физической активности. Оптимальную физическую активность по продолжительности и интенсивности необходимо подбирать индивидуально [29].

Таким образом, в основе лечения НАЖБП ведущая роль принадлежит оптимизации образа жизни с помощью рационального питания и физических упражнений [30, 31], при этом прием лекарственных препаратов с различными механизмами воздействия на метаболические пути способствует регрессу воспаления, стеатоза и фиброза печени [5, 32].

Строгое ограничение общего количества калорий, потребления углеводов, включая фруктозу, является наиболее распространенной стратегией диетического вмешательства при НАЖБП. Метаанализ N. Chalasani (2018) показал, что западная диета может увеличить риск НАЖБП на 56%, в то время как средиземноморская диета может снизить этот риск на 23% [30]. Средиземноморская диета характеризуется высокой долей мононенасыщенных жирных кислот и насыщенных жирных кислот с общим количеством жиров 30–40% от ежедневного потребления энергии, включает высокое содержание оливкового масла, овощей и фруктов, орехов и бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и ограниченное количество красного мяса, а также обработанных пищевых продуктов, содержащих сахар и рафинированные углеводы [31, 33]. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO рекомендуют данную диету для лечения НАЖБП, поскольку она может улучшить метаболизм благодаря снижению концентрации липидов, способствуя регрессу стеатоза, снижению висцерального ожирения, уменьшению инсулинорезистентности, а также значительному уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний [30–40].

В российских клинических рекомендациях по НАЖБП (пересмотр 2024 г.) подчеркнута значимость немедикаментозных методов лечения – диеты и физической активности [41], однако недостаточно внимания уделено роли витаминов и других нутриентов при данной патологии. Исключение составил витамин Е, который рекомендован взрослым людям с НАСГ, не страдающим диабетом и циррозом печени, в дозе 800 международных единиц (МЕ) в сутки с продолжительностью лечения не менее 12 месяцев.

Витамин Е предложен в клинических рекомендациях по ведению пациентов с НАЖБП на основании результатов рандомизированного исследования PIVENS, в котором изучали эффективность пиоглитазона (30 мг ежедневно, 80 пациентов), витамина Е (800 МЕ ежедневно, 84 пациента) либо плацебо (83 пациента) в течение 96 недель



(два года) у взрослых пациентов без сахарного диабета и с подтвержденным НАСГ по результатам биопсии печени [42]. В этом исследовании прием витамина Е в дозе 800 МЕ/сут способствовал улучшению гистологических показателей стеатоза, снижению воспаления и баллонной дистрофии по сравнению с плацебо, но не оказывал значимого воздействия на фиброз. При сочетании НАСГ с сахарным диабетом 2-го типа наибольшее влияние на гистологическую активность оказывала комбинация витамина Е (800 МЕ/сут) с пиоглитазоном (45 мг/сут), применяемая в течение 18 месяцев, но влияния витамина Е на процесс фиброза не было отмечено [43].

Витамин Е (рацемическая смесь  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолов) – это природный жирорастворимый витамин, который считается одним из самых мощных антиоксидантов, способен нейтрализовать действие свободных радикалов, образующихся внутри клеток в процессе нормального метаболизма, а также в периоды окислительного стресса, снижать накопление липидов в печени, уменьшать воспаление и стеатоз печени, замедляя таким образом прогрессирование НАЖБП [44, 45]. Интересные результаты были получены в исследовании D. Pastori и соавт. (2015), в которое было включено 312 пациентов с кардиометаболическими факторами риска, у которых изучали уровень витамина Е в сыворотке крови с поправкой на уровень холестерина (витамин Е/холестерин). Стеатоз был подтвержден с помощью УЗИ и биопсии печени. Снижение витамина Е отмечалось как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ( $3,4 \pm 2,0$  мкмоль/ммоль,  $p < 0,001$ ), так и при НАСГ ( $3,5 \pm 2,1$  мкмоль/ммоль,  $p = 0,006$ ), но не в сравнительной группе без НАЖБП ( $4,8 \pm 2,0$  мкмоль/ммоль) [46].

Тем не менее остается открытым вопрос о безопасности применения высоких доз витамина Е у пациентов с сахарным диабетом и циррозом [47–49], а также приема витамина Е в дозе более  $> 300$  мг/сут одновременно с ацетилсалициловой кислотой, варфарином, тамоксифеном и циклоспорином [50]. Обсуждается связь приема витамина Е с повышением риска развития рака простаты у мужчин [51].

Следует отметить, что дозы витамина Е в разных клинических исследованиях сильно различаются, и научные сообщества рекомендуют 800 МЕ витамина Е в качестве суточной дозы для пациентов с НАЖБП, что намного выше рекомендуемой суточной дозы (20–30 МЕ) для здоровых взрослых [52, 53].

Таким образом, эффективность приема витамина Е при НАЖБП/НАСГ имеет доказательную базу, однако необходимы дальнейшие качественные масштабные исследования для определения дозозависимых эффектов и длительности приема витамина Е при данной патологии, в том числе у коморбидных пациентов.

В настоящее время опубликовано большое количество результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов по благоприятному воздействию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) омега-3 при НАЖБП и НАСГ в виде достоверного снижения печеночных трансаминаз, холестерина, триглицеридов, повышения липопротеинов высокой плотности, снижения жировой инфильтрации печени (по данным УЗИ, магнитно-резонансной томографии и гистологическим результатам) у пациентов с НАЖБП/НАСГ [54–60].

В научной литературе появляется все больше информации о благоприятном воздействии при НАЖБП витамина D, полифенолов, куркумина, ресвератрола, инозитола, холина, метионина и других нутриентов [61–68].

Согласно результатам недавних систематических обзоров и метаанализов, проведенных в рамках поперечных исследований и исследований методом «случай – контроль», у пациентов с НАЖБП уровень 25(OH)D был значительно ниже, чем в контрольной группе [69, 70].

В исследовании M. Hariri (2019) продемонстрировано, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови может привести к НАЖБП, а тяжесть и частота НАЖБП ассоциированы с гиповитаминозом D [71]. В исследовании J.T. Keane и соавт. (2018) показано, что витамин D защищает от НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, повышая чувствительность к инсулину, уменьшая воспаление жировой ткани печени и фиброз [72]. Необходимо больше клинических испытаний с использованием разных форм и доз витамина D.

Многочисленные исследования показали эффективность куркумина у пациентов с НАЖБП. Среди его положительных эффектов были отмечены улучшения метаболического профиля, гликемических и липидных показателей, показателей жировой дистрофии печени, а также снижение уровней печеночных ферментов [61, 62, 73–75].

В метаанализе, включающем 16 РКИ с участием 1028 пациентов, было показано, что прием куркумина способствует снижению индекса массы тела (ИМТ), положительно влияет на результаты УЗИ печени при НАЖБП, снижает уровень ферментов печени, общего холестерина [74].

Результаты 11 метаанализов 99 РКИ с 5546 участниками показали, что прием куркумина/куркумы снижал уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) (95% ДИ от -1,656 до -0,488;  $p = 0,000$ ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (95% ДИ от -1,170 до -0,134;  $p = 0,014$ ) и ТГ (триглицеридов) (95% ДИ от -1,057 – до 0,119;  $p = 0,128$ ), НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности) (95% ДИ от -0,368 до -0,214;  $p = 0,000$ ), ИМТ (95% ДИ от -0,304 до -0,107;  $p = 0,000$ ) и центрального ожирения (95% ДИ от -2,038 до -0,541;  $p = 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Полученные



результаты свидетельствуют о положительном влиянии добавок с куркумином/куркумой у пациентов с НАЖБП в виде регресса стеатоза печени, снижения трансаминаз, уровня триглицеридов в сыворотке крови, резистентности к инсулину, а также уменьшения общего и центрального ожирения [75].

В исследовании Y. Ranahi и соавт. (2017) с участием 102 пациентов с НАЖБП, которые были распределены на две группы: первая (n = 50) в течение восьми недель получала фитосомальную форму куркумина 1000 мг/день в два приема и вторая (n = 52) – плацебо. Перед началом исследования всем пациентам были даны рекомендации по питанию и образу жизни. Антропометрические измерения, анализ ферментов печени и УЗИ печени проводили в начале исследования и через восемь недель наблюдения. Прием куркумина способствовал снижению ИМТ в первой группе на  $0,99 \pm 1,25$  (в то время как в контрольной группе данный показатель составил  $0,15 \pm 1,31$  ( $p = 0,003$ )) и уменьшению окружности талии на  $1,74 \pm 2,58$  см в сравнении с  $0,23 \pm 3,49$  см ( $p = 0,024$ ) у пациентов контрольной группы. Ультразвуковые показатели улучшились у 75,0% пациентов, принимавших куркумин, в то время как в контрольной группе – лишь у 4,7% ( $p < 0,001$ ). К концу исследования уровень АСТ и АЛТ в сыворотке крови снизился у пациентов, принимавших куркумин ( $p < 0,001$ ), но повысился в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Была отмечена безопасность и хорошая переносимость куркумина [76].

Все описанные выше нутрицевтики можно найти в ассортименте компании «Солгар» (США), специализирующейся на производстве витаминов, минералов и фитонутрицевтиков премиального качества уже более 78 лет. В широкой ассортиментной линии продуктов компании «Солгар» представлены витамин Е, тройная омега-3 950 мг, куркумин, витамин D<sub>3</sub>, ресвератрол, комбинации холина, инозитола, метионина и другие нутриенты с благоприятным воздействием при НАЖБП. При выборе витамина Е в виде биологически активной добавки важно обращать внимание на способ его получения – он может быть синтезирован или получен из органического растительного сырья.

Витамин Е 200 МЕ компании «Солгар» имеет натуральное происхождение, вырабатывается из масла сафлоры красильной (американский шафран) и представляет собой рацемическую смесь альфа-, бета-, гамма- и дельта-изомеров токоферола. Синтетический витамин, как правило, представлен в виде альфа-токоферола. Следует отметить, что натуральный витамин Е в d-форме имеет более высокую биологическую активность (более чем на 26%), чем синтетический витамин Е в dl-форме [77]. Таким образом, витамин Е 100 МЕ или 200 МЕ компании «Солгар» может быть нут-

риентом выбора при диетической дотации витамина Е у пациентов с НАЖБП/НАСГ.

При выборе фитонутрицевтика куркумина также важно обращать внимание на форму, в которой он представлен, так как природный экстракт куркумы обладает очень низкой растворимостью в воде и, как следствие, низкой степенью усвоения в желудочно-кишечном тракте.

Компания «Солгар» производит куркумин по инновационной технологии NovaSOL, которая позволяет преобразовать плохо растворимый в воде порошок куркумы в амфифильную мицеллу с гидрофильной оболочкой, обеспечивая лучшую абсорбцию активного вещества через стенку кишечника [78]. Специальная формула капсулы Licaps из гипромеллозы обеспечивает стабильность активного вещества и защиту от окисления и подходит веганам. Одна капсула куркумина Licaps 40 мг по биодоступности и эффективности равна более, чем 12 капсулам куркумина в дозе 100 мг [79].

Диетическая добавка Тройная Омега-3 950 мг производства компании «Солгар» стандартизирована по содержанию эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) 504 мг и докозагексаеновой кислоты (ДГК) 378 мг, а также суммарного количества омега-3 ПНЖК (950 мг) в каждой капсуле. Для обеспечения качества продукта при производстве субстанции с целью максимального сохранения ЭПК и ДГК применяется технология холодного прессования. В производстве используется только филейная часть глубоководных сортов рыб. С целью очистки от солей тяжелых металлов используется метод молекулярной дистилляции, поскольку исходное сырье может содержать следы ртути и других токсичных соединений. Метод молекулярной дистилляции позволяет обеспечить высокий профиль безопасности продукта Тройная Омега-3 950 мг.

### Заключение

Таким образом, здоровое питание в сочетании с физической активностью способствует снижению массы тела, нормализации метаболических нарушений, приводя к регрессу НАЖБП, а также уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний и других социально значимых болезней.

Многочисленные клинические исследования убедительно подтверждают роль модификации образа жизни и приема различных нутриентов в качестве эффективной адъювантной терапии НАЖБП и НАСГ. Качественные биологические добавки (омега-3 ПНЖК, витамины Е, D<sub>3</sub>, куркумин и др.) могут быть рекомендованы пациентам в качестве дополнительных нутриентов при НАЖБП совместно со средиземноморской диетой и повышенной физической активностью. ●

### Конфликт интересов

Статья подготовлена при поддержке компании «Солгар», США.



## Литература

1. Rong L., Zou J., Ran W., et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1087260.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
3. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.* 2018; 69 (4): 896–904.
4. Eslam M., Sanyal A. J., George J., et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999–2014.e1.
5. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 54–63.
6. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2024; 79 (3): E93–E94.
7. Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 216 (8): 24–26.
8. Ekstedt M., Nasr P., Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH. *Curr. Hepatol. Rep.* 2017; 16: 391–397.
9. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 7: 851–861.
10. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77 (4): 1335–1347.
11. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG L 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24 (4): 32–38.
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (6): 31–41.
13. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (9): 3356.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5): 313–319.
15. Zelber-Sagi S., Lotan R., Shlomain A., et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J. Hepatol.* 2012; 56 (5): 1145–1151.
16. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013; 57 (6): 2525–2531.
17. Ma J., Fox C.S., Jacques P.F., et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J. Hepatol.* 2015; 63 (2): 462–469.
18. Maersk M., Belza A., Stødkilde-Jørgensen H., et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95 (2): 283–239.
19. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C., et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51 (6): 1961–1671.
20. Hyogo H., Yamagishi S., Iwamoto K., et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (7): 1112–1119.
21. Leung C., Herath C.B., Jia Z., et al. Dietary glycotoxins exacerbate progression of experimental fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2014; 60 (4): 832–828.
22. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67 (4): 829–846.
23. Levine J.A. Sick of sitting. *Diabetologia*. 2015; 58 (8): 1751–1758.
24. Morris J.N., Heady J.A., Raffle P.A., et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953; 262 (6795): 1053–1057.
25. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 157–166.
26. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 142–152.
27. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K., et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15 (1): 96–102.e3.
28. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56 (1): 255–266.



29. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77 (5): 1797–1835.
30. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357.
31. Glen J., Floros L., Day C., Pryke R. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld): Summary of nice guidance. *BMJ*. 2016; 354: i4428.
32. Grander C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023; 119 (9): 1787–1798.
33. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Easl-Easd-Easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402.
34. Katsagoni C.N., Papatheodoridis G.V., Ioannidou P., et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br. J. Nutr*. 2018; 120 (2): 164–75.
35. Hassani Zadeh S., Mansoori A., Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 36 (6): 1470–1478.
36. Plaz Torres M.C., Aghemo A., Lleo A., et al. Mediterranean diet and nafld: what we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2971.
37. Shi J.P., Xu J.L. Non-drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin. J. Dig*. 2020; 40 (9): 587–90.
38. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean Diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New Engl. J. Med*. 2013; 369 (7): 674–675.
39. Properzi C., O'Sullivan T.A., Sherriff J.L., et al. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2018; 68 (5): 1741–1754.
40. Yurtdaş G., Akbulut G., Baran M., Yılmaz C. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Pediatr. Obes*. 2022; 17 (4): e12872.
41. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2).
42. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362 (18): 1675–1685.
43. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1481–1488.
44. Nagashimada M., Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. 2019; 71 (4): 516–522.
45. Perumpail B.J., Li A.A., John N., et al. The role of vitamin e in the treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018; 6 (4): 86.
46. Pastori D., Baratta F., Carnevale R., et al. Similar reduction of cholesterol-adjusted vitamin E serum levels in simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2015; 6 (10): e113.
47. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): e74558.
48. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med*. 2005; 142 (1): 37–46.
49. Curtis A.J., Bullen M., Piccenna L., McNeil J.J. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc. Drugs. Ther*. 2014; 28 (6): 563–573.
50. Podszun M., Frank J. Vitamin E-drug interactions: molecular basis and clinical relevance. *Nutr. Res. Rev*. 2014; 27 (2): 215–231.
51. Vivarelli F., Canistro D., Cirillo S., et al. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 11636.
52. 22 National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements Vitamin E: Fact Sheet for Health Professionals. Last Update: 26 March 2021. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h2>.
53. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21.
54. Ипатова М.Г., Бордин Д.С. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 44–49.
55. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon K.A., Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatology*. 2012; 56 (4): 944–951.
56. He X.X., Wu X.L., Chen R.P., et al. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pub. Lic. Sci*. 2016; 11: e0162368.
57. Yang J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Polyunsaturated fatty acid supplementation. Omega-3 and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Medicine*. 2018; 97: e12271.
58. Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Rev*. 2018; 76 (8): 581–602.
59. Nobili V., Carpino G., Alisi A., et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2014; 9: e88005.



60. Li Y.-H., Yang L.-H., Sha K.-H., et al. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7008–7013.
61. Rahmani S., Asghari S., Askari G., et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Res. Phytother.* 2016; 30 (9): 1540–1548.
62. Farzaei M.H., Zobeiri M., Parvizi F., et al. Curcumin in liver diseases: a systematic review on cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients.* 2018; 10 (7): 855.
63. Giordano D., Corrado F., Santamaria A., et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2011; 18 (1): 102–104.
64. Fisher L.M., da Costa K.A., Kwock L., et al. Gender and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1275–1285.
65. Martinez Y., Li X., Liu G., et al. The role of methionine in metabolism, oxidative stress and diseases. *Amino acids.* 2017; 49 (12): 2091–2098.
66. Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S., et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J. Hepatol.* 2008; 48: 300–307.
67. Luo Y., Zeng Y., Peng J., et al. Phytochemicals for the treatment of metabolic diseases: Evidence from clinical studies. *Biomed Pharmacother.* 2023; 165: 115274.
68. Kosmalski M., Frankowski R., Deska K., et al. Exploring the impact of nutrition on non-alcoholic fatty liver disease management: unveiling the roles of various foods, food components, and compounds. *Nutrients.* 2023; 15 (13): 2838.
69. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N., et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 246–254.
70. Wang X., Li W., Zhang Y., et al. Association between Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 17221–34.
71. Hariri M., Zohdi S. Effect of vitamin D on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int. J. Prev. Med.* 2019; 10: 14.
72. Keane J.T., Elangovan H., Stokes R.A., Gunton J.E. Vitamin D and the liver – correlation or cause? *Nutrients.* 2018; 10: 496.
73. Chashmian S., Mirhafez S.R., Dehabe M., et al. A pilot study of the effect of phospholipid curcumin on serum metabolomic profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73: 1224–1235.
74. Ngu M.H., Norhayati M.N., Rosnani Z., Zulkifli M.M. Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: a systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med.* 2022; 68: 102843.
75. Molani-Gol R., Dehghani A., Rafrat M. Effects of curcumin/turmeric supplementation on the liver enzymes, lipid profiles, glycemic index, and anthropometric indices in non-alcoholic fatty liver patients: An umbrella meta-analysis. *Phytother Res.* 2024 Feb;38(2):539-555. doi: 10.1002/ptr.8051. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37918958.
76. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., et al. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Drug. Res. (Stuttg).* 2017; 67 (4): 244–251.
77. Lauridsen C., Engel H., Craig A.M., Traber M.G. Relative bioactivity of dietary RRR- and all-rac-alpha-tocopheryl acetates in swine assessed with deuterium-labeled vitamin E. *J. Anim. Sci.* 2002; 80 (3): 702–707.
78. Kocher A., Behnam C., Frank D. The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol. *J. Funct. Foods.* 2015; 14: 183–191.
79. Faça-Berthon P., Tenon M., Bouter-Banon S.L., et al. Pharmacokinetics of a single dose of turmeric curcuminoids depends on formulation: results of a human crossover study. *J. Nutr.* 2021; 151 (7): 1802–1816.

## The Role of Nutrition, Nutrients, and Lifestyle Changes in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

M.G. Ipatova, PhD<sup>1,2</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, Moscow

<sup>5</sup> Tver State Medical University

Contact person: Maria G. Ipatova, mariachka1@mail.ru

*The authors discuss the latest data on the role and effectiveness of lifestyle changes, nutrition, and intake of various nutrients in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). For this, they use the information taken from randomized clinical trials and meta-analyses.*

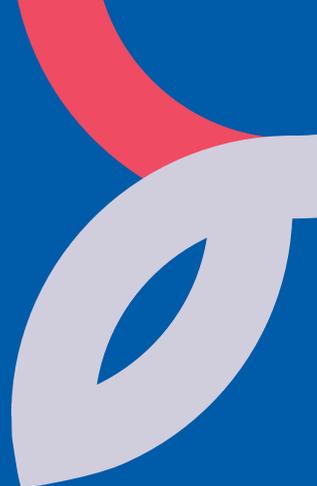
**Keywords:** NAFLD, physical activity, diet, nutrients, clinical studies

РОССИЙСКОЕ  
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



актуальные вопросы  
**эндоскопии**

Санкт-Петербург



16-я научно-практическая конференция

# ЭНДОСКОПИЯ

будущее медицины

26 – 29  
марта 2025

Санкт-Петербург  
ГОСТИНИЦА  
«Московские ворота»

[rusendo.ru](http://rusendo.ru)  
#ЭНДОСКОПИЯ



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента, Москва

<sup>3</sup> Российская  
медицинская академия  
непрерывного  
профессионального  
образования, Москва

# Выбор режима дозирования устекинумаба у бионаивных пациентов с язвенным колитом при наличии факторов неблагоприятного прогноза (реальная клиническая практика)

О.В. Князев, д.м.н.<sup>1</sup>, А.В. Каграманова, к.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Лищинская, к.м.н.<sup>1</sup>,  
И.А. Ли, д.м.н.<sup>1</sup>, Н.А. Фадеева, к.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>, Н.В. Лазука<sup>1</sup>, Е.Ю. Жулина<sup>1, 2</sup>,  
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Князев Олег Владимирович, o.knyazev@mknc.ru

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А. и др. Выбор режима дозирования устекинумаба у бионаивных пациентов с язвенным колитом при наличии факторов неблагоприятного прогноза (реальная клиническая практика). Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 66–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-66-75

**Цель исследования** – изучение эффективности препарата устекинумаб (УСТ) в зависимости от режима дозирования у бионаивных пациентов с язвенным колитом (ЯК) и наличием в дебюте заболевания факторов неблагоприятного прогноза.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 56 бионаивных пациентов, которые получали препарат УСТ после индукционного введения в режиме 90 мг один раз в 12 недель (первая группа,  $n = 30$ ) и 90 мг один раз в восемь недель (вторая группа,  $n = 26$ ). Проанализированы пол, возраст пациентов, возраст на момент постановки диагноза, тяжесть и длительность заболевания ЯК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений, предшествующее лечение, а также исходные клинико-лабораторные показатели перед началом терапии УСТ.

**Результаты.** Клинический ответ и клиническая ремиссия по индексу Мейо (ИМ) были достигнуты у 29 (96,7%) пациентов первой и у 25 (96,2%) пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ). При анализе общей когорты клинической ремиссии достигли и сохраняли (без потребности в оптимизации терапии) к 52-й неделе наблюдения 29 (96,7%) пациентов первой и 25 (96,2%) пациентов второй группы, что не имело статистической значимости ( $p = 0,537$ ;  $\chi^2 - 0,051$ ; отношение шансов (ОШ) – 0,862; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,051–14,506). Эти показатели свидетельствуют о клинической эффективности препарата УСТ у бионаивных пациентов вне зависимости от режима поддерживающей терапии.

Эндоскопическая ремиссия (ИМ – 0) зарегистрирована у 16 (53,3%) пациентов первой и у 21 (80,8%) пациента второй группы. При статистическом анализе достигли и сохраняли к 52-й неделе наблюдения эндоскопическую ремиссию 16 (53,3%) пациентов первой и 21 (80,8%) пациент второй группы, что имело статистическую значимость ( $p = 0,04731$ ;  $\chi^2 - 4,677$ ; ОШ – 0,272; 95% ДИ 0,081–0,913).

За год наблюдения у 16 (53,3%) пациентов первой группы сохранялась клинико-эндоскопическая ремиссия ЯК, у 11 (36,3%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия, 3 (10,0%) пациента имели



первичную неэффективность или ускользание ответа на терапию УСТ; у 21 (80,8%) пациента второй группы сохранялась клинико-эндоскопическая ремиссия ЯК, у 4 (15,4%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия и 1 (3,8%) пациент имел первичную неэффективность УСТ в течение года наблюдения. Бесстероидная ремиссия констатирована у 17 (56,7%) пациентов первой и 23 (88,5%) пациентов второй группы ( $p = 0,01619$ ;  $\chi^2 - 5,429$ ; ОШ - 5,863; 95% ДИ 1,441–23,851).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования 56 пациентов с ЯК подтвердили данные предшествующих исследований, проведенных в мире, и продемонстрировали высокую эффективность препарата в поддерживающей терапии УСТ при режиме дозирования 90 мг каждые восемь недель у бионаивных пациентов с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб, язвенный колит

## Введение

Язвенный колит (ЯК) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кишечника, которое поражает слизистую оболочку толстой кишки и имеет в своем течении периоды обострения и ремиссии.

Патогенез ЯК является многофакторным и зависит как от генетической предрасположенности, дефектов слизистого барьера, нарушений регуляции иммунных реакций, микробиоты кишечника, так и от влияния факторов окружающей среды [1]. Среди пациентов с ЯК средней и тяжелой степени в последние годы наблюдается рост заболеваемости, числа госпитализаций и потребности в хирургических вмешательствах [2, 3].

Целью краткосрочного лечения обострения ЯК является контроль симптомов заболевания и достижение клинического ответа/клинической ремиссии заболевания. При достижении симптомного ответа целью долгосрочного лечения является предотвращение рецидивов заболевания [4]. Общая цель на обоих этапах лечения – воздействие на процесс заболевания с целью уменьшения степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК).

Таким образом, цели терапии ЯК соответствуют стратегии treat to target, что согласуется с понятием «лечение до достижения цели» [4]. Концепция направлена на достижение долгосрочного эффекта лечения, включая быстрое достижение клинической ремиссии и ее долгосрочное поддержание без глюкокортикоидов (ГК); заживление СОТК; профилактика осложнений (например, стриктур кишки или рака толстой кишки); предупреждение оперативных вмешательств, возникающих в результате неконтролируемого, но бессимптомного воспаления; улучшение качества жизни и снижение частоты инвалидизации у пациентов с ЯК.

Для лечения ЯК средней и тяжелой степени активности доступны различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры. Имеются определенные ограничения, связанные с риском активации оппортунистической инфекции, а также потеря ответа, которая достигает 52–79%, согласно данным ряда исследований по оценке эффективности и безопасности блокаторов

фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [5–10]. Кроме того, у большой доли пациентов, которые изначально отвечают на терапию, со временем теряется ответ [11–13].

Потребность в новых подходах к терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и поиск инновационных препаратов для лечения пациентов с болезнью Крона (БК) и ЯК остаются весьма актуальными проблемами современной гастроэнтерологии. Устекинумаб, человеческое моноклональное антитело, воздействующее на субъединицу p40 интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ-23, зарегистрированное изначально для терапии псориаза, было одобрено FDA для лечения болезни Крона в сентябре 2016 г. и ЯК средней и тяжелой степени тяжести в октябре 2019 г. [14, 15]. В РФ препарат был зарегистрирован для лечения пациентов с ЯК в августе 2019 г. Основное исследование UNIFI (устекинумаб в качестве индукционной и поддерживающей терапии язвенного колита) продемонстрировало эффективность и безопасность препарата, при этом показатели клинической ремиссии составили 15% на восьмой и 40% на 44-й неделе, что было статистически значимо выше, чем у пациентов группы плацебо (24%) [16].

Однако общепризнанным считается, что результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) не всегда в полной мере коррелируют с реальной клинической практикой по причине ограниченности полученных данных и не в полной мере их можно экстраполировать на общую популяцию пациентов с ВЗК, в частности с ЯК [17].

Оценка эффективности и безопасности препарата устекинумаб в реальной клинической практике проведена нами на группе пациентов с БК в 2020–2024 гг. [18, 19].

В реальной клинической практике пациенты с ЯК, начинающие лечение устекинумабом (УСТ), могут демонстрировать не столь быстрый ответ или даже резистентность к проводимой терапии, чем пациенты, включенные в РКИ. В первую очередь это связано с тем, что пациенты ранее получали блокаторы ФНО- $\alpha$ , которые достаточно часто применяются в качестве первой линии терапии ЯК, а также несколько ГИБП, назначаемых из-за первичной или вторичной потери ответа или развития нежелательных явлений [20].



**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК, n = 56**

Показатель	Первая группа, n = 30	Вторая группа, n = 26	p
Пол (м/ж), абс. (%)	14 (46,7)/16 (53,3)	12 (46,2)/14 (53,8)	> 0,05
Возраст, годы (M ± m)*	39,6 ± 9,1	40,6 ± 9,4	> 0,05
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)	30,3 ± 4,4	32,4 ± 4,6	> 0,05
Длительность заболевания, (M ± m)	6,1 ± 1,4	5,8 ± 1,1	> 0,05
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
4–6	4 (13,3)	2 (7,7)	> 0,05
7–9	18 (60,0)	15 (57,7)	> 0,05
10–12	8 (26,7)	9 (34,6)	> 0,05
<b>Характер течения, абс. (%)</b>			
■ острое	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
■ хроническое рецидивирующее	19 (63,3)	16 (61,5)	> 0,05
■ хроническое непрерывное	11 (36,7)	10 (38,5)	> 0,05
<b>Протяженность поражения, абс. (%)</b>			
Проктит	0 (0)	0 (0)	> 0,05
Левосторонний колит	8 (26,7)	8 (30,8)	> 0,05
Тотальный колит	22 (63,3)	18 (69,2)	> 0,05
<b>Внекишечные проявления, абс. (%)</b>			
Всего	12 (40,0)	11 (42,3)	> 0,05
Скелетно-мышечные поражения	9 (75,0)	7 (63,6)	> 0,05
Поражение кожи и слизистых	2 (16,7)	3 (27,3)	> 0,05
Другое	1 (3,3)	1 (9,1)	> 0,05

\* Средняя ± стандартная ошибка.

**Таблица 2. Характеристика противовоспалительной терапии у пациентов с ЯК до включения в исследование, n = 56**

Показатель	Первая группа, n = 30	Вторая группа, n = 26	p
5-АСК, n (%)	29 (96,7)	24 (92,3)	> 0,05
Иммуномодуляторы, n (%)	13 (43,3)	11 (42,3)	> 0,05
Кортикостероиды, n (%)	19 (63,3)	20 (76,9)	> 0,05
Стероидозависимость, n (%)	13 (43,3)	11 (42,3)	> 0,05
Стероидорезистентность, n (%)	3 (10,0)	3 (11,5)	> 0,05

Помимо учета предшествующей терапии ГИБП, при назначении УСТ необходимо учитывать факторы неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания (факторы высокого риска развития осложнений). Такими факторами являются: возраст установления диагноза менее 40 лет (ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, коротким периодом ремиссий и более высоким риском колэктомии), возраст более 65 лет на момент установления диагноза (ассоциирован с риском ранней колэктомии), тотальное поражение кишки, высокая активность по данным эндоскопии (большие и/или глубокие язвы), ранняя потребность в системных стероидах (назначение в дебюте заболевания) или потребность хотя бы в одном курсе ГК, высокие концентрации маркеров воспаления, некурящие и бывшие курильщики (имеют тенденцию к большей протяженности вос-

паления и к более медленному заживлению СОТК), наличие внекишечных проявлений и аутоиммунных заболеваний [21, 22]. Согласно проведенным исследованиям, более 50% пациентов имеют два фактора неблагоприятного прогноза и около 17% пациентов – три фактора неблагоприятного прогноза.

Однако данных реальной клинической практики об эффективности и безопасности УСТ среди пациентов с ЯК, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, недостаточно.

**Цель исследования** – изучить в реальной клинической практике эффективность и безопасность индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом в зависимости от режима дозирования у бионаивных пациентов с язвенным колитом и наличием у них в дебюте заболевания одного или нескольких факторов неблагоприятного прогноза.

## Материал и методы

Данное исследование является ретро- и проспективным, открытым. Для оценки эффективности препарата УСТ в зависимости от режима введения мы включили в исследование 56 бионаивных пациентов с ЯК и наличием у них в дебюте заболевания факторов неблагоприятного прогноза [22]. Исследование проводили в отделении патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с оценкой эффективности терапии не менее 12 месяцев от начала лечения. Сбор данных для анализа осуществляли с января 2023 по декабрь 2024 г. Диагноз ЯК устанавливали на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Исключали активный и латентный туберкулез.

56 бионаивных пациентов с обострением язвенного колита были разделены на две группы: первая (n = 30) – индукционное введение препарата УСТ в режиме 90 мг один раз в 12 недель; вторая (n = 26) – 90 мг один раз в восемь недель.

Проанализированы следующие характеристики пациентов обеих групп: пол; возраст пациента; возраст на момент постановки диагноза; длительность заболевания; тяжесть и протяженность поражения толстой кишки; наличие и локализация внекишечных проявлений (ВКП) на момент начала терапии УСТ – артрит, артралгия, гангренозная пиодермия, узловатая эритема, псориаз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (табл. 1); предшествующее лечение – терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммуносупрессорами, ГК (табл. 2), а также исходные лабораторные показатели перед началом терапии УСТ (табл. 3).

Обе группы пациентов были сопоставимы по всем анализируемым клиническим, демографическим и лабораторным показателям. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез ЯК (около шести лет); 60,0% пациентов первой и 57,7% пациентов второй группы имели среднетяжелое течение заболевания; 26,7% и 34,6% – тяжелое течение заболевания соответственно; более 60% пациен-



тов обеих групп имели тотальное поражение толстой кишки; у 40,0% пациентов первой и у 42,3% пациентов второй группы имелись внекишечные проявления.

Показанием для назначения УСТ было наличие у пациента нескольких факторов неблагоприятного прогноза: возраст < 40 лет при установлении диагноза, тотальное поражение кишки, высокая активность по данным эндоскопии (глубокие язвенные дефекты СОТК), ранняя потребность в системных стероидах (назначение в дебюте заболевания) или потребность хотя бы в одном курсе ГК, высокие концентрации маркеров воспаления, наличие внекишечных проявлений и аутоиммунных заболеваний [22].

До начала исследования больные обеих групп получали препараты 5-АСК (96,7 и 92,3%), иммуносупрессоры (43,3 и 42,3%) и глюкокортикоиды (63,3 и 76,9%) соответственно, ГИБП не получал ни один пациент. Оценивали динамику клинических симптомов и показателей активности воспалительного процесса на восьмой неделе лечения, через 24 и 52 недели от начала терапии УСТ.

Ответ на лечение оценивали как уменьшение индекса по шкале Мейо не менее чем на 30% от исходного, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–2 балла (табл. 4, 5) [21]. Эндоскопическую ремиссию оценивали по шкале оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [23].

Степень тяжести ЯК оценивали по индексу Мейо (ИМ) (табл. 4). Отсутствие значительного улучшения симптомов (снижение частичного ИМ менее 30%), отсутствие нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, гемоглобин, фекальный кальпротектин (ФКП)), прекращение лечения УСТ или перевод на ГК/ГИБП расценивали как неудачу терапии.

Эндоскопический ответ оценивали по шкале Schroeder по результатам оценки выраженности эндоскопических признаков: гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость, наличие эрозий, язвенных дефектов (табл. 6) [23].

Согласно инструкции по медицинскому применению, через восемь недель после введения иницирующей (индукционной) дозы препарат УСТ вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат УСТ в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Пациенты, которые теряют ответ на лечение при введении препарата каждые 12 недель, могут воспользоваться возможностью увеличить частоту введения – каждые восемь недель.

Критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ – уменьшение частоты стула и/или уменьшение интенсивности клинических симптомов в течение недели;
- ранний клинический ответ – положительная динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на восьмой неделе лечения;
- клиническая ремиссия – констатируется при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до трех раз в сутки и менее;

Таблица 3. Исходные лабораторные показатели перед началом терапии устекинумабом, n = 56

Показатель	Первая группа, n = 30	Вторая группа, n = 26	p
Гемоглобин, г/л	101,1 ± 6,2	102,4 ± 7,4	> 0,05
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	11,6 ± 1,5	12,0 ± 1,6	> 0,05
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	438,2 ± 36,8	391,0 ± 38,4	> 0,05
СОЭ, мм/час	14,9 ± 2,4	13,5 ± 1,8	> 0,05
СРБ, мг/л	54,3 ± 10,6	50,4 ± 9,4	> 0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,4 ± 1,1	7,9 ± 1,4	> 0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/гр	1586,8 ± 208,4	1498,2 ± 196,1	> 0,05

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.  
\* Средняя ± стандартная ошибка.

Таблица 4. Тяжесть атаки ЯК согласно ИМ (1–3)

Показатель	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния в прямом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Примечание. ИМ: ≤ 2 баллов – ремиссия, 3–5 баллов – легкое течение ЯК (низкая активность), 6–10 баллов – течение ЯК средней тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК.

Таблица 5. Частичный (неполный) ИМ без данных эндоскопии

Количество баллов	Степень течения
0–1	Клиническая ремиссия (при этом параметр «ректальное кровотечение» = 0 баллов)
1–2	Легкая атака
3–5	Среднетяжелая атака
≥ 6	Тяжелая атака

Таблица 6. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления



- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 недель после начала терапии;
- эндоскопическая ремиссия – ИМ – 0 баллов;
- бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГК без повторного назначения в течение четырех недель у пациентов, исходно получавших ГК.

Настоящее исследование было согласовано с локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводили клиничко-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. Лабораторные и инструментальные обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений МКНЦ им. А.С. Логинова. Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 24.0. Inc. Microsoft® Office Excel 2003; STASTICA 7.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применяли t-критерий Стьюдента. Анализ качественных параметров проводили по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использовали методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation). Отношение шансов рассчитывали как события в одной группе к рискам события в другой группе с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

## Результаты

### Клинический ответ

Пациентам обеих групп УСТ назначали внутривенно капельно в индукционной дозе 260–520 мг в зависимости от массы тела. Ранний ответ на терапию УСТ оценивали в течение первой недели: он характеризовался урежением частоты стула и уменьшением количества патологических примесей, интенсивности абдоминального болевого синдрома и улучшением общего самочувствия. Был отмечен у 24 (80,0%) пациентов первой и у 19 (73,1%) пациентов второй группы. Скорость достижения клинического ответа в настоящем исследовании сопоставима с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование UNIFI [16].

После индукционного введения УСТ у 29 (96,7%) пациентов первой и у 26 (100,0%) пациентов второй группы через две недели отмечена положительная динамика: улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты стула, уменьшение интенсивности абдоминального болевого синдрома, уменьшение патологических примесей в кале, зарегистрировано снижение показателей активности воспалительного процесса (лейкоциты, СОЭ, СРБ, ФКП).

К концу 12-й недели терапии у 29 (96,7%) пациентов первой группы было отмечено достижение клинической ремиссии и показателей клинического ответа по ИМ, одному (3,3%) пациенту в связи с прогрессированием заболевания (сохраняющимся диареей, абдоминальным болевым синдромом, анемией, лейкоцитозом, высоким уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина) была назначена терапия ГК и антибактериальная терапия. К концу 12-й недели терапии у 25 (96,2%) пациентов второй группы было отмечено достижение клинической ремиссии и показателей клинического ответа по ИМ. Одному (3,8%) пациенту в связи с сохраняющимся диареей, лейкоцитозом, высоким уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина назначена терапия ГК, затем анти-ФНО-α и в последующем выполнено хирургическое вмешательство. Клинический ответ и клиническая ремиссия по ИМ в течение 12 недель после индукционного курса УСТ внутривенно и одного подкожного введения были достигнуты у 29 (96,7%) пациентов первой и у 25 (96,2%) пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ).

### Клиническая ремиссия

*Вторичная конечная точка – через 52 недели.* Через 52 недели от проведения индукционного курса УСТ у 2 (6,7%) пациентов первой группы развилось ускользание эффекта терапии УСТ. У пациента на фоне поддерживающей терапии с введением УСТ один раз в 12 недель, уже через девять недель после очередного введения отмечено ухудшение общего самочувствия, увеличение частоты стула с наличием патологических примесей (крови и слизи) с консистенцией стула 5–6-го типа по Бристольской шкале, в связи с чем было принято решение об изменении схемы поддерживающей терапии с интервала 12 недель до восьми недель.

У 25 (100,0%) пациентов второй группы, достигших клинического ответа и клинической ремиссии к 12-й неделе от момента введения УСТ, к 52-й неделе сохранялась клиническая ремиссия, отмечено значительное уменьшение или нормализация частоты стула с консистенцией стула 3–5-го типа по Бристольской шкале, ИМ составил менее 3 баллов ( $p > 0,05$  между группами).

Проведено сравнение основных лабораторных показателей активности воспалительного процесса между группами через 52 недели от начала терапии УСТ – концентрации СРБ, гемоглобина, сывороточного железа, уровня лейкоцитов, тромбоцитов и ФКП.

Результаты сравнения основных лабораторных показателей представлены в табл. 7.

Однако не все лабораторные показатели активности воспалительного процесса зависели от схемы терапии УСТ. При сравнении лабораторных показателей между первой и второй группами пациентов через 52 недели от начала терапии УСТ не было достоверной разницы между концентрацией СРБ, сывороточного железа, уровнем гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ. Однако статистическая разница между группами установлена для уровня ФКП. Для большей объективности



выявления связи между режимом дозирования УСТ и лабораторными показателями необходимо продолжить динамическое наблюдение в случае отсутствия признаков ускользания ответа на проводимую терапию. Это необходимо для выявления предиктивной значимости тех или иных маркеров воспаления с целью своевременной оптимизации терапии до наступления клинических симптомов обострения заболевания.

При анализе общей когорты пациентов с ЯК в первой группе клинической ремиссии достигли и сохраняли (без потребности в оптимизации терапии) к 52-й неделе наблюдения 29 (96,7%) пациентов, во второй группе – 25 (96,2%) пациентов, что не имело статистической значимости ( $p = 0,537$ ;  $\chi^2 - 0,051$ ; ОШ – 0,862; 95% ДИ 0,051–14,506), что свидетельствует о клинической эффективности препарата УСТ у биоинвазивных пациентов вне зависимости от режима поддерживающей терапии.

#### Эндоскопическая ремиссия

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 52-й неделе достигли также улучшения эндоскопической картины СОТК. В интервале 44–52 недели от проведения индукционного курса УСТ эндоскопическое исследование было выполнено всем пациентам с ЯК в обеих группах.

Эндоскопическая ремиссия, характеризующаяся заживлением СОТК, отсутствием гиперемии, смазанности сосудистого рисунка, контактной ранимости (ИМ – 0) зарегистрирована у 16 (53,3%) пациентов первой и у 21 (80,8%) пациента второй группы. При статистическом анализе пациентов на 52-й неделе с ЯК: в первой группе достигли и сохраняли к 52-й неделе наблюдения эндоскопическую ремиссию 16 (53,3%) пациентов, во второй – 21 пациент (80,8%), что было статистически значимо ( $p = 0,04731$ ;  $\chi^2 - 4,677$ ; ОШ – 0,272; 95% ДИ 0,081–0,913) (рис. 1).

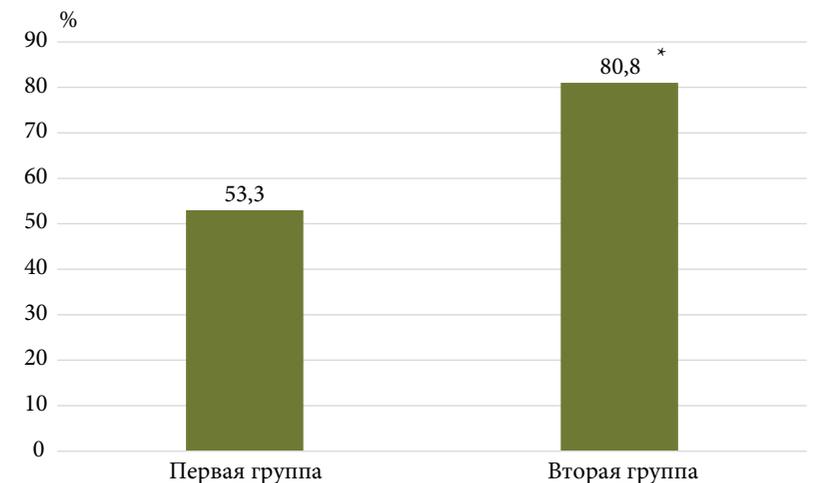
У пациентов с ЯК при наличии факторов неблагоприятного прогноза достижение эндоскопической ремиссии, характеризующейся заживлением слизистой оболочки (ИМ – 0), зависит от режима введения препарата УСТ. Эффективность препарата УСТ с режимом дозирования 90 мг один раз в восемь недель статистически достоверно выше, чем с режимом дозирования 90 мг один раз в 12 недель.

Таким образом, за год наблюдения у 16 (53,3%) пациентов первой группы сохранялась клиничко-эндоскопическая ремиссия ЯК, у 11 (36,3%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия, 3 (10,0%) пациента имели первичную неэффективность или ускользание ответа на терапию УСТ; у 21 (80,8%) пациента второй группы сохранялась клиничко-эндоскопическая ремиссия ЯК, у 4 (15,4%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия, 1 (3,8%) пациент из второй группы имел первичную неэффективность УСТ в течение года наблюдения (рис. 2).

Клиничко-эндоскопическая ремиссия является прогностически благоприятным фактором течения заболевания у пациентов с ЯК, получающих препарат УСТ ( $p = 0,04731$ ;  $\chi^2 - 3,533$ ).

Таблица 7. Сравнение лабораторных показателей в группах пациентов через 52 недели от начала терапии устекинумабом

Показатель	Первая группа, n = 30	Вторая группа, n = 26	p
Гемоглобин, г/л	120,3 ± 4,1	126,8 ± 4,5	> 0,05
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	6,9 ± 1,2	7,1 ± 1,4	> 0,05
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	240,0 ± 30,3	264,0 ± 21,2	> 0,05
СОЭ, мм/час	14,5 ± 1,1	13,9 ± 1,3	> 0,05
СРБ, мг/л	5,4 ± 1,4	5,2 ± 1,1	> 0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,1 ± 1,2	13,0 ± 2,1	> 0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/гр	437,1 ± 48,4	338,0 ± 29,8	< 0,05



\*  $p < 0,05$  между первой и второй группами.

Рис. 1. Эндоскопическая ремиссия у биоинвазивных пациентов с язвенным колитом на 52-й неделе поддерживающей терапии УСТ в зависимости от режима дозирования

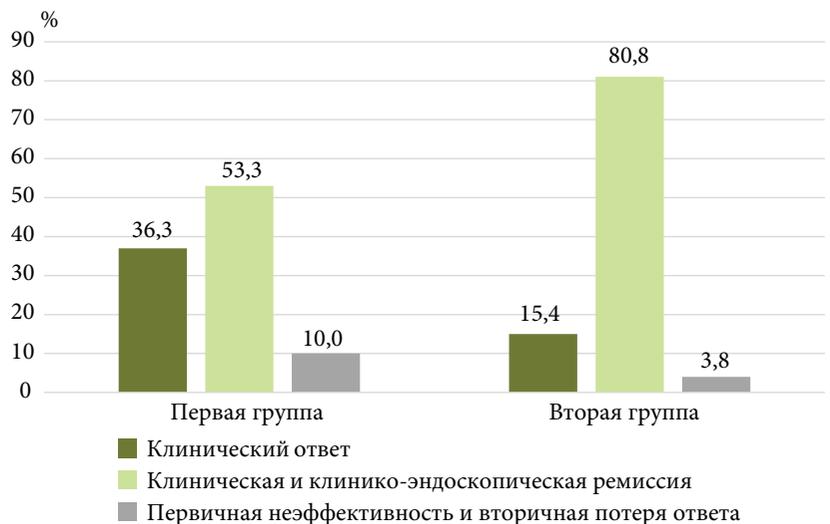


Рис. 2. Клинические результаты терапии УСТ через 52 недели

#### Бесстероидная ремиссия

За весь период наблюдения из 56 (100%) биоинвазивных пациентов с ЯК, получавших УСТ, не ответили на терапию (первичная неэффективность) или имели ускользание ответа на терапию 3 (10,0%) пациента

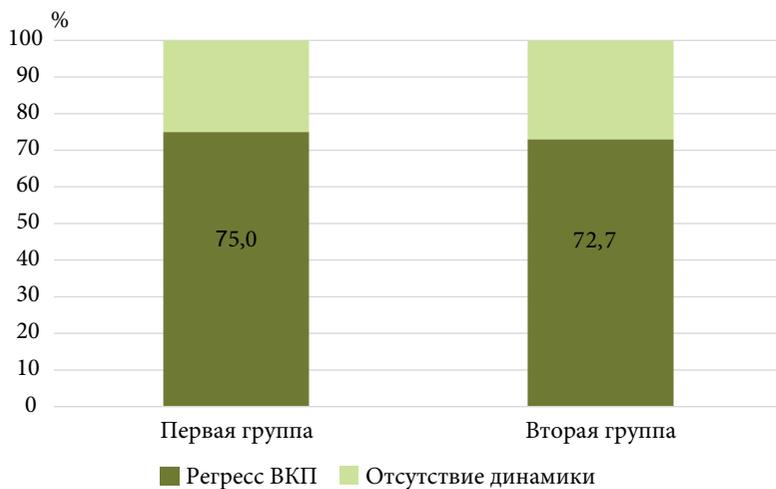


Рис. 3. Динамика ВКП на 52-й неделе от начала терапии УСТ

первой и 1 (3,8%) пациент второй группы. Все пациенты на момент инициации УСТ получали ГК в средней терапевтической дозе  $38,4 \pm 4,2$  мг. После индукционного курса УСТ в течение восьми недель преднизолон был отменен у 21 (70,0%) пациента первой группы и у 23 (88,5%) пациентов второй группы, ответивших на лечение ( $p=0,1409$ ;  $\chi^2 - 1,830$ ; ОШ – 3,286; 95% ДИ 0,783–13,790).

В течение 12 месяцев среди ответивших на терапию УСТ 4 (13,3%) пациентам первой группы потребовалось дополнительное назначение ГК, пациентам второй группы дополнительное назначение ГК не потребовалось. Таким образом, бесстероидная ремиссия констатирована у 17 (56,7%) пациентов первой и 23 (88,5%) пациентов второй группы ( $p=0,01619$ ;  $\chi^2 - 5,429$ ; ОШ – 5,863; 95% ДИ 1,441–23,851). Таким образом, бесстероидная ремиссия достигается у бионаивных пациентов ЯК при наличии факторов неблагоприятного прогноза и сохраняется достоверно выше в группе пациентов с режимом дозирования УСТ один раз в восемь недель.

#### Внекишечные проявления

Внекишечные проявления ЯК до начала терапии УСТ были зарегистрированы у 12 (40,0%) пациентов первой и у 11 (42,3%) пациентов второй группы. У большинства пациентов с внекишечными проявлениями – 9 (75,0%) пациентов первой и 7 (63,6%) пациентов второй группы – имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения); поражения кожи и слизистых – у 2 (16,7%) пациентов первой и у 3 (27,3%) пациентов второй группы.

К 52-й неделе положительная динамика, характеризующаяся уменьшением кожных проявлений, болевого суставного синдрома и регрессом воспалительных изменений слизистых оболочек, наблюдалась у 9 (75,0%) пациентов первой и у 8 (72,7%) пациентов второй группы (рис. 3). Таким образом, статистически значимой разницы в купировании ВКП между группами не было ( $p > 0,05$ ).

Утяжеления симптомов ВКП любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента вне зависимости от режима дозирования.

#### Безопасность

На протяжении индукционного исследования и курса поддерживающей терапии УСТ ни в одном случае серьезных нежелательных явлений, в т.ч. туберкулеза, серьезных инфекций, обострения хронических заболеваний, не связанных с ЯК, злокачественных новообразований и смертельных исходов в группах пациентов не было.

#### Обсуждение

Повышение эффективности терапии ГИБП остается актуальной проблемой в реальной клинической практике, как у бионаивных, так и у бионаивных пациентов. Несмотря на наличие общепринятых схем назначения УСТ согласно инструкции к применению, необходим адаптированный к конкретной ситуации персонализированный подход ведения пациентов с учетом линии терапии, неблагоприятных факторов прогноза, предикторов эффективности/неэффективности терапии [22]. От этого зависит конечный результат проводимой терапии, лечение до достижения цели, а именно – уменьшения интенсивности абдоминальной боли, частоты стула и ректального кровотечения как минимум на 50%, эндоскопическое заживление СОТК (ИМ – 0 баллов), нормализация уровня СРБ до значений ниже верхней границы нормы и ФКП до 100–250 мг/г, улучшение качества жизни и психоэмоционального состояния пациента [4].

Полученные нами данные по достижении эндоскопической ремиссии ЯК к 52-й неделе наблюдения соответствовали данным субанализа международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) по оценке эффективности и безопасности УСТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК в российской популяции на протяжении трех лет, по результатам которого эндоскопическая ремиссия к 44-й неделе наблюдения была достигнута у 46,2% пациентов в группе устекинумаба с введением один раз в 12 недель и у 75,0% пациентов в группе устекинумаба с введением один раз в восемь недель [24].

Клиническая ремиссия на 52-й неделе наблюдения отмечена у 83,3% пациентов, получавших УСТ в режиме один раз в 12 недель, и у 81,8% пациентов, получавших УСТ один раз в восемь недель. Частота бесстероидной клинической ремиссии на 52-й неделе наблюдения соответствовала частоте клинической ремиссии. Профиль безопасности УСТ на протяжении всего периода исследования был сопоставим с таковым у пациентов группы плацебо [24].

Как было указано ранее, при выборе терапии важно оценить наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза [18, 19, 22, 25]. Мировое гастроэнтерологическое сообщество единодушно в плане оптимально



раннего назначения ГИБП с учетом лучшего прогноза течения заболевания, снижения рисков инвалидизации пациентов, повышения качества жизни больных ВЗК [4]. Позиция ЕССО 2017 и 2022 г. заключается в следующем: пациенты с клиническими признаками плохого прогноза являются наиболее подходящими для раннего назначения иммуносупрессивной терапии. Раннюю терапию ГИБП следует начинать у пациентов с высокой активностью заболевания и особенностями, указывающими на плохой прогноз, у пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза следует рассмотреть раннее назначение ГИБП (анти-ФНО- $\alpha$ , устекинумаб, ведолизумаб) [26].

Британская ассоциация гастроэнтерологов рекомендует пациентам с ЯК, получающим поддерживающую терапию высокими дозами месалазина, которым потребовалось два или более курсов КС в течение последнего года или у которых развилась стероидозависимость или стероидорезистентность, необходимо усилить терапию ГИБП или ТИС. Выбор препарата должен определяться клиническими факторами, стоимостью препарата, потребностью и приверженностью пациента к лечению и способом введения препарата [27].

Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует учитывать следующие ключевые аспекты: активность заболевания и прогноз определяют потребность пациента в использовании биологической терапии; пациент с плохим прогнозом не должен проходить традиционный подход *step-up*. В новом подходе к лечению врач должен на раннем этапе заболевания сразу же использовать ГИБП, если это обусловлено активностью и/или прогнозом заболевания пациента [28]. У пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением язвенного колита рекомендовано раннее применение ГИБП *top down* вместе с иммуномодуляторами или без них вместо последовательной терапии после неэффективности 5-АСК. Пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания и те, кто придает большее значение безопасности терапии 5-АСК, чем эффективности ГИБП, могут выбрать последовательную терапию *step up* [29].

Однако еще недостаточно исследований по раннему применению биологических препаратов (помимо поэтапного подхода) с фокусировкой на профилактику осложнений и исходов, модифицирующих течение болезни с учетом обоснования каждого фактора риска прогрессирования заболевания (возраст, эндоскопическая активность, статус курильщика, распространенность поражения и пр.) [30].

В 2013 г. М.А. Ливзан и соавт. провели исследования с целью выявления факторов неблагоприятного течения ЯК. Установлены прогностические факторы формирования потребности в системной иммуносупрессивной терапии в первые пять лет анамнеза у пациентов со средним и тяжелым течением ЯК. Определено влияние полиморфизмов генов интерлейкинов *IL-17FT7488C* и ФНО- $\alpha$  (*G-308A*) на возраст дебюта

заболевания, на риск формирования воспалительных полипов, распространенность поражения патологического процесса в СОТК, потребность в ГК [31]. В 2016 г. Wanderas и соавт. опубликовали анализ результатов популяционных исследований, в котором были сформулированы прогностические факторы тяжелого клинического течения язвенного колита у пациентов молодого возраста и с наличием ПСХ на момент постановки диагноза, потребностью в назначении ГК в дебюте заболевания, высокого балла по шкале Мейо, уровнем СРБ  $> 10$  мг/л и гемоглобина  $< 121/138$  г/л (женщины/мужчины соответственно) и пр. [32].

Таким образом, необходим анализ влияния как каждого фактора, так и их различных комбинаций в оценке риска прогрессирования заболевания, таких как возраст пациента, распространенность поражения СОТК, ранняя потребность в назначении ГК, отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и внекишечных проявлений. Но помимо учета факторов неблагоприятного прогноза течения ВЗК, которые определяют ранее назначение терапии, необходимо продолжить исследования по раннему назначению оптимизированных схем ГИБП [18].

## Заключение

Представленное клиническое наблюдение пациентов с ЯК без предшествующей терапии ГИБП, как и другие многочисленные исследования, проводимые в мире, продемонстрировало высокую эффективность препарата УСТ в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелым и среднетяжелым течением ЯК, резистентных к стандартной терапии [33–35]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести УСТ к одному из препаратов выбора у биоинвазивных пациентов со средней и тяжелой степенью течения ЯК, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Для достижения наилучшего результата следует применять персонализированный подход к каждому пациенту в подборе не только дозировки, но и схемы введения препарата. Выбор режима 90 мг один раз в восемь недель является более предпочтительным у пациентов с ЯК при наличии факторов неблагоприятного прогноза [22]. Целесообразно дальнейшее проведение анализа результатов реальной клинической практики для установления связи между оптимальным режимом дозирования в начале лечения (90 мг подкожно один раз в 12 или восемь недель), факторами неблагоприятного прогноза течения ЯК, а также лабораторными показателями активности заболевания (высокий исходный уровень СРБ, ФКП, анемия, лейкоцитоз). Необходимо проведение многоцентровых исследований с целью установления предикторов выбора режима дозирования на раннем этапе лечения пациентов с ЯК. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



## Литература

1. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
2. Bernstein C.N., Ng S.C., Lakatos P.L., et al. Epidemiology and natural history task force of the international organization of the study of inflammatory bowel disease. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013; 19: 2001–2010.
3. Samuel S., Ingle S.B., Dhillon S., et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013; 19: 1858–1866.
4. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD gastroenterology. 2021; 160 (5): 1570–1583.
5. Rutgeerts P., D'Haens G., Targan S., et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999; 117: 761–769.
6. Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J., et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1029–1035.
7. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006; 130: 323–333.
8. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 239–250.
9. Schreiber S., Sandborn W.J. CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1929–1930.
10. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S., et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 228–238.
11. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2462–2476.
12. Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W., et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; 142: 257–265.
13. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C., et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146: 85–95.
14. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). *Альманах клинической медицины.* 2019; 47.
15. Korvick J. Biologics License Application (BLA) 761044 Approval Letter. 2016. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761044Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000Approv.pdf).
16. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R., et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1201–1214.
17. Ha C., Ullman T.A., Siegel C.A., et al. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 1002–1007.
18. Князев О.В., Щукина О.Б., Каграманова А.В. и др. Опыт применения устекинумаба у биоинаивных пациентов с болезнью Крона, имеющих факторы неблагоприятного прогноза: реальная клиническая практика. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (2): 30–40.
19. Князев О.В., Щукина О.Б., Каграманова А.В. и др. Выбор режима поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона (реальная клиническая практика). *Доказательная гастроэнтерология.* 2023; 12 (3): 29–42.
20. Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11 (10): 1258–1266.
21. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология.* 2023; 22 (1): 10–44.
22. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. *Позиция экспертов. Современная ревматология.* 2020; 14 (3): 7–18.
23. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (26): 1625–1629.
24. Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология.* 2023; 22 (1): 54–64.
25. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология.* 2018; 12 (3): 4–18.



26. Gomollón F, Dignass A., Annese V., et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J. Crohns Colitis. 2017; 11 (1): 325.
27. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults 2019 Lamb CA, et al. Gut. 2019; 0: 1–106.
28. Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A., et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am. J. Gastroenterol. 2019; 114 (3): 384–413.
29. Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y., et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2020; 158 (5): 1450–1461.
30. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. J. Crohns Colitis. 2022; 16 (1): 2–17.
31. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Прогностические факторы течения язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 8: 7–23.
32. Wanderås M.H., Moum B.A., Høivik M.L., Hovde Ø. Predictive factors for a severe clinical course in ulcerative colitis: results from population-based studies. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2016; 7 (2): 235–241.
33. Bruce E. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl. J. Med. 2019; 381: 1201–1214.
34. Abreu M.T., Rowbotham D.S., Danese S., et al. Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerative colitis through 3 years: UNIFI long-term extension. J. Crohns Colitis. 2022; 16: 1222–1234.
35. Fumery M., Filippi J., Abitbol V., et al. Effectiveness and safety of ustekinumab maintenance therapy in 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID cohort study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2021; 54: 944–51.

### The Choice of Ustekinumab Dosage Regimen in Bio-Naive Patients with Ulcerative Colitis Having Unfavorable Prognostic Factors (a Real Clinical Practice)

O.V. Knyazev, PhD<sup>1</sup>, A.V. Kagramanova, PhD<sup>1</sup>, A.A. Lishchinskaya, PhD<sup>1</sup>, I.A. Li, PhD<sup>1</sup>, N.A. Fadeeva, PhD<sup>1,2,3</sup>, N.V. Lazuka<sup>1</sup>, E.Y. Zhulina<sup>1,2</sup>, A.I. Parfenov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Knyazev Oleg Vladimirovich, o.knyazev@mknc.ru

**Purpose** – to assess the efficacy of Ustekinumab therapy (UST) depending on the dosage regimen in bio-naive patients with ulcerative colitis (UC) and with unfavorable prognostic factors at the onset of the disease.

**Material and methods.** The trial involved 56 bio-naive patients who had received UST in the regimen of 90 mg once every 12 weeks (Group 1, n = 30) and 90 mg once every eight weeks (Group 2, n = 26). The authors analyzed patients' gender, age, their age at UC diagnosis, UC severity and duration, intestinal complications, presence and localization of extraintestinal manifestations, previous treatment, as well as baseline clinical and laboratory findings before UST therapy.

**Results.** Clinical response and clinical remission according to the Mayo index (MI) were achieved in 29 (96.7%) patients in Group 1 and in 25 (96.2%) patients in Group 2 ( $p > 0.05$ ). When analyzing the overall cohort, clinical remission was achieved and maintained (without therapy optimization) by the 52<sup>nd</sup> week of observation in 29 (96.7%) patients in Group 1 and in 25 (96.2%) patients in Group 2 which was not statistically significant ( $p = 0.537$ ;  $\chi^2 - 0.051$ ; odds ratio (OR) – 0.862; 95% confidence interval (95% CI) 0.051–14.506). These indices indicate UST clinical efficacy in bionative patients, regardless the regimen of maintenance therapy. Endoscopic remission (MI – 0) was registered in 16 (53.3%) patients of Group 1 and in 21 (80.8%) patients in Group 2. The statistical analysis has shown that endoscopic remission was achieved and maintained by the 52<sup>nd</sup> observation week in 16 (53.3%) patients in Group 1 and in 21 (80.8%) patients in Group 2 what is statistically significant ( $p = 0.04731$ ;  $\chi^2 - 4.677$ ; OR – 0.272; 95% CI 0.081–0.913). One year follow-up has shown that in Group 1, UC clinical and endoscopic remission was maintained in 16 (53.3%) patients, clinical response and clinical remission were maintained in 11 (36.3%) patients while 3 (10.0%) patients had initially an ineffective or escaping response to UST therapy. In Group 2, 21 (80.8%) patients maintained UC clinical and endoscopic remission, 4 (15.4%) patients maintained clinical response and clinical remission, while in one patient (3.8%) UST initially failed. Steroid-free remission was registered in 17 (56.7%) patients in Group 1 and in 23 (88.5%) patients in Group 2 ( $p = 0.01619$ ;  $\chi^2 - 5.429$ ; OR – 5.863; 95% CI 1.441–23.851).

**Conclusion.** The results obtained in 56 patients with UC have substantiated findings of the previous trials conducted worldwide and have demonstrated a high efficacy of the maintenance therapy with UST at dosage regimen of 90 mg every eight weeks in bionative patients with unfavorable prognostic factors.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Ustekinumab, ulcerative colitis



<sup>1</sup> Северо-Западный  
окружной научно-  
клинический центр  
им. Л.Г. Соколова,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ООО «Морфолаб»,  
Санкт-Петербург

# Коллагенозный гастрит у 26-летней пациентки: обзор литературы и клинический случай

О.М. Берко<sup>1</sup>, И.А. Карабак, к.м.н.<sup>2</sup>, И.А. Редька<sup>1</sup>, С.М. Лобач, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.Ю. Семенова, к.б.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Олеся Михайловна Берко, berkoolesya@yandex.ru

Для цитирования: Берко О.М., Карабак И.А., Редька И.А. и др. Коллагенозный гастрит у 26-летней пациентки: обзор литературы и клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-76-82

*Коллагенозный гастрит – редкое заболевание неизвестной этиологии, верифицировать которое возможно только по результатам гистологического исследования, при условии правильного выполнения биопсии слизистой оболочки желудка. Всего опубликовано не более 100 клинических случаев с описанием пациентов с коллагенозным гастритом, в связи с чем схемы терапии не разработаны, а прогноз заболевания не ясен. В данной статье представлены обзор литературы и описание клинического случая пациентки с коллагенозным гастритом.*

**Ключевые слова:** коллагенозный гастрит, эндоскопическая картина, патоморфология

## Эпидемиология

Хронический гастрит представляет собой одну из наиболее часто встречаемых патологий в практике врачей гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов. До 90–95% случаев хронического гастрита представлены *Helicobacter pylori* – ассоциированным, аутоиммунным, лекарственным (НПВП-ассоциированным) и рефлюкс-гастритом, на остальные 5–10% приходятся более редкие варианты этиологии (гранулематозный, вирусный, радиационный, эозинофильный гастрит и другие) [1]. К числу последних относится коллагенозный гастрит. Коллагенозный гастрит (КГ) – редкое заболевание, характеризующееся субэпителиальным отложением коллагеновых волокон общей толщиной более 10 мкм и воспалительной инфильтрацией мононуклеарами в собственную пластинку [2]. Впервые патология была описана в 1989 г. [3], к 2015 г. в англоязычной литературе было зарегистрировано всего 60 клинических случаев КГ [2], а к 2022 – как минимум 86 случаев [4]. На момент написания данной статьи сообщений о пациентах с КГ в русскоязычных публикациях найти не удалось. Для оценки эпидемиологических особенностей КГ R.M. Genta и соавт. провели анализ базы данных спе-

циализированной патологоанатомической лаборатории США за период с 2009 по 2018 г. В анализ вошли 168 пациентов с гистологически верифицированным КГ и 1 286 165 пациентов без данных о КГ. Распространенность КГ составила 13 случаев на 100 000 выполненных эзофагогастродуоденоскопий (ЭГДС). Чаще КГ встречался среди лиц женского пола и характеризовался бимодальным распределением по возрасту (первый пик у пациентов – в возрасте 10–19 лет, второй пик – в основном у женщин в возрасте > 60 лет) [5]. По данным шведского исследования, частота возникновения КГ в детском возрасте составила 0,25/100 000 человеко-лет, а распространенность КГ – 2,1 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [6].

КГ у взрослых ассоциирован с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена, лимфоцитарный гастрит, лимфоцитарный колит и язвенный колит. По данным K. Kamimura, из 60 пациентов с КГ у десяти взрослых был также диагностирован коллагенозный дуоденит (коллагеновая спру), а у девяти – коллагенозный колит [2]. По данным анализа R.M. Genta, КГ был тесно связан с лимфоцитарными поражениями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),



Таблица 1. Клиническая картина коллагенозного гастрита

Показатель	К. Kamimura и соавт., 2015 [2]	R.M. Genta и соавт., 2021 [5]	B.C. Beinvogl и соавт., 2021 [7]	L. Kozai и соавт., 2023 [4]
	60 пациентов	168 пациентов	40 пациентов	86 пациентов
Боль/дискомфорт в животе	43%	-	77,5%	60,5%
Диарея	30%	18%	32,5%	25,3%
Тошнота/рвота	12%	10%	Тошнота 55,5%, рвота 65%	23%
Анемия	40%	12%	57,5%	61,4%
Потеря веса	7%	11%	25%	-
Желудочно-кишечное кровотечение	5%	-	22,5%	-
Другие	Вздутие живота – 5%; перфоративная язва, утомляемость, боль за грудиной, диспепсия, дисфагия, запор – 2%	-	Анорексия – 25,0%; плохой рост – 20%; плохой набор веса – 12,5%	-

включая целиакию, дуоденальный интраэпителиальный лимфоцитоз и лимфоцитарный гастрит [5]. В исследовании B.C. Beinvogl среди 40 пациентов изолированный КГ присутствовал у 66,7%, сопутствующий коллагенозный дуоденит – у 17,5%, коллагенозный колит – у 7,5% и коллагенозный илеит – у 2,5%. Атопические сопутствующие заболевания были обнаружены у 25%, аутоиммунные сопутствующие заболевания – у 12,5% пациентов [7]. По результатам шведского исследования, не выявлено сопутствующих аутоиммунных заболеваний среди детей с КГ, однако многие пациенты имели наследственность по аутоиммунным заболеваниям (47%) и/или имели положительный результат на аутоантитела (40%) или HLA DQ2/DQ8 (53%) [6].

### Клиническая картина

C. Lagorce-Pages и соавт. отметили, что клиническая картина КГ различается у детей и взрослых в зависимости от тяжести заболевания и вовлеченности органов ЖКТ в патологический процесс. Детский фенотип представлен поражением только желудка, может протекать бессимптомно или с развитием боли в животе, в ряде случаев выявляется железодефицитная анемия (ЖДА). При взрослом фенотипе патологическое отложение коллагеновых волокон выявляется не только в желудке, но и в тонкой и/или толстой кишке (коллагеновая спру и коллагенозный колит), а в клинической картине на первый план выходит хроническая водянистая диарея [8]. Распространенность клинических проявлений при КГ, по данным разных авторов, представлена в таблице (табл. 1).

### Эндоскопическая картина

Наиболее характерной эндоскопической картиной для КГ является узловатый вид слизистой оболочки желудка, выявляемый в 53–77,5% случаев [2, 4, 7]. По данным B.C. Beinvogl, у пациентов с КГ при проведении ЭГДС отмечаются также видимая кровь (20%), эрозии/поверхностные язвы (10%) и язвы (7,5%), а L. Kozai сообщил об эритематозной или эрозивной гастропатии у 26,1% и даже о нормальной эндоскопической картине слизистой желудка у 12,5% пациентов с КГ [4, 7].

Y.J. Lee описал случай КГ у 15-летней бессимптомной пациентки с рецидивирующей ЖДА неясной этиологии. По результатам первой ЭГДС выявлены отечная слизистая оболочка и множественные язвы с белесой слизью по всему антральному отделу желудка, гистологические – хронический активный гастрит без данных об инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), цитомегаловирус или наличии гранулем. На контрольной ЭГДС через семь месяцев обнаружена выраженная узловатость в антральном отделе и несколько полиповидных очагов в теле желудка. Множественная биопсия слизистой оболочки между возвышающимися участками позволила установить диагноз КГ [9]. Выявляемые узелки слизистой оболочки могут быть неравномерными по размеру и располагаться диффузно как в теле, так и в антральном отделе желудка, при этом размер и количество узелков зависят от тяжести воспаления [10]. Интересен факт, что данные узелки представляют собой не утолщение слизистой оболочки, а, наоборот, относительно сохранную слизистую с менее выраженным воспалением. Узловатый вид формируется за счет участков атрофии и отложения коллагена, которые на макроскопическом уровне представляют собой зоны вдавления слизистой вокруг возвышающихся узелков [2]. Осмотр в режиме NBI с увеличением позволяет выявить аморфный или отсутствующий рисунок желез и аномальные капиллярные сосуды (включая слепые окончания и нерегулярное изменение их калибра) в области вдавленной слизистой оболочки [10, 11].

### Морфология

Патоморфологические признаки КГ характеризуются хронической воспалительной инфильтрацией (представлена лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами) в субэпителиальном слое, особенно в собственной пластинке, и отложением коллагеновых волокон общей толщиной более 10 мкм (во многих опубликованных случаях значимо больше – до 100 мкм) [2]. Воспаление приводит к атрофии желез желудка и возникновению западающих участков слизистой, выявляемых при ЭГДС [10]. Патологические изменения менее



выражены в возвышающихся участках слизистой оболочки [10]. Отложение коллагена можно четко визуализировать с помощью трихромной окраски по Массону [2]. По данным Т. Agnason и соавт., распределение субэпителиального коллагена более выражено в области тела/дна желудка у детей и в области антрального отдела желудка у взрослых [12].

В некоторых исследованиях проводили типирование коллагенов с неоднозначными результатами. В части клинических случаев были идентифицированы коллаген III и VI типа. Известно, что коллаген III типа высвобождается из субэпителиальных фибробластов для восстановления повреждений, вызванных воспалением, из чего было сделано предположение, что синтез коллагена при КГ является не первичной патологией, а репаративной реакцией [2]. Однако интересно, что в некоторых исследованиях коллагены II, III, IV, VI типов в зоне патологических депозитов не были выявлены [13].

Согласно современным представлениям, КГ является иммунопатологическим процессом, сопровождающимся внутриэпителиальным лимфоцитозом и патологической воспалительной инфильтрацией собственной пластинки слизистой. Данные признаки также характерны и для аутоиммунных процессов, часто ассоциированных с КГ [12]. К сожалению, детали иммунных механизмов, лежащих в основе КГ, не изучены.

## Терапия

В настоящее время стандартной терапии КГ не разработано. Экспериментально применяли различные группы препаратов для достижения противовоспалительного эффекта и в качестве симптоматического лечения. У некоторых пациентов наблюдалось улучшение клинической картины, однако рандомизированных контролируемых исследований не проводилось, что не позволяет судить об эффективности той или иной схемы терапии.

В уже упомянутом обзоре К. Kamimura приведены варианты лечения 60 пациентов с КГ, представляющие собой как монотерапию одним препаратом, так и сочетание нескольких лекарственных средств [2]. Среди них ингибиторы протонной помпы (ИПП) принимали 19 человек, стероиды – 15 человек, препараты железа – 10, H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов – шесть, месалазин – четыре, сукральфат – четыре, сульфасалазин – два, висмута субсалицилат и фуразолидон – по одному человеку. Аглютиновой диеты придерживались шесть пациентов, парентеральное питание получали трое больных. Кроме того, 14 человек не проходили какой-либо терапии, а по трем случаям информация о лечении недоступна. На фоне терапии 28 пациентов отмечали улучшение или полное разрешение симптоматики, восемь человек не отмечали каких-либо изменений. По данным повторного гистологического исследования, уменьшение выраженности воспаления на фоне проводимой терапии наблюдалось у семи пациентов (принимали ИПП, железо, стероиды, сукральфат); уменьшение толщины коллагенозных отложений – у двух пациентов (первый принимал ИПП, гистологический контроль через шесть лет; второй – стероиды, сульфасалазин, па-

рентеральное питание, контроль через два года). Прогрессирование гистологических изменений на фоне терапии выявлено у трех пациентов: первый получал ИПП, сукральфат, H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов; второй – стероиды и парентеральное питание; третий – стероиды и аглютиновую диету. Стоит отметить, что у первых двух пациентов с прогрессированием КГ контрольную биопсию выполняли через 12 и 14 лет соответственно; у третьего – через девять месяцев [2]. Хотя в большинстве случаев КГ не ассоциирован с инфекцией *H. pylori*, ряд авторов предполагают потенциальный вклад данной бактерии в отложение коллагена в слизистой оболочке желудка и отмечают улучшение эндоскопической картины КГ после проведения эрадикационной терапии [14, 15]. В настоящее время предпринимаются попытки применения биологической терапии у пациентов с КГ, в частности, имеется публикация об опыте применения ведолизумаба [16].

## Клинический случай

Пациентка Д., 26 лет, на момент осмотра (ноябрь 2024 г.) жалоб активно не предъявляет, при расспросе сообщает о наличии запаха изо рта натощак, о редкой отрыжке воздухом или кислым, склонности к послаблениям стула (периодически стул кашеобразной консистенции 2–3 раза в день без патологических примесей; в настоящее время – оформленный). Appetit сохранен, боль в животе, тошноту, рвоту, вздутие живота на момент осмотра отрицает. При физикальном обследовании значимые отклонения от нормы не выявлены, индекс массы тела также соответствует норме (19,8 кг/м<sup>2</sup>). Наследственность, со слов пациентки, не отягощена. Оперативных вмешательств не было. Аллергологический анамнез отягощен: имеется сенсibilизация к бытовым, пылевым и пищевым аллергенам. Вредные привычки: курение – одна сигарета два-три раза в месяц, алкоголь – один бокал вина один раз в две-три недели. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

При уточнении анамнеза заболевания стало известно, что в возрасте 15 лет у пациентки впервые выявили ЖДА легкой степени тяжести, жалоб со стороны ЖКТ на тот момент не предъявляла. Проходила лечение у гастроэнтеролога с диагнозами кишечной формы лямблиоза и дискинезии желчевыводящих путей. Также наблюдалась у дерматолога в связи с папуло-пустулезной формой *Acne vulgaris* и atopическим дерматитом. По данным УЗИ щитовидной железы, было подозрение на аутоиммунный тиреоидит (АИТ), лабораторно выявлено незначительное повышение тиреотропного гормона, однако антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе оказались отрицательными, в связи с чем диагноз был снят, дальнейшее наблюдение не проводилось.

В 2017 г. в связи с рецидивирующей ЖДА выполнена первая ЭГДС, выявлены признаки дуоденита, слизистая желудка – без изменений. В последующем получала периодические курсы препаратов железа, уровень гемоглобина удавалось сохранять в пределах референтных значений.

В 2021 г. в возрасте 23 лет пациентку впервые начали беспокоить боли в эпигастральной области, изжога.



Обратилась к гастроэнтерологу, рекомендовано эндоскопическое обследование.

ЭГДС от мая 2021 г.: слизистая оболочка в теле желудка гиперемирована; в верхней трети тела желудка на передней и задней стенках определяются два участка гиперплазии слизистой по 0,4 см, биопсию не выполняли. Гастроэнтерологом назначено дообследование, курс ИПП. На фоне антисекреторной терапии самочувствие улучшилось, в связи с чем дальнейшее обследование не проходила.

На протяжении около двух лет периодически беспокоила боль в эпигастрии, самостоятельно купировала ее приемом ИПП. В декабре 2022 г. пациентка решила повторить ЭГДС и сдать анализы на инфекцию *H. pylori* (что было рекомендовано в мае 2021). По результатам анализов, антитела к *H. pylori* класса IgG от декабря 2022 – отрицательные; антиген *H. pylori* в кале от декабря 2022 – не обнаружен.

ЭГДС от декабря 2022 г.: слизистая оболочка в теле желудка гиперемирована, в теле желудка определяются множественные участки гиперплазии до 15 штук и до 0,8 см в диаметре (выполнена биопсия); слизистая оболочка в антральном отделе желудка очагово гиперемирована; слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) бледно-розового цвета, очагово атрофирована.

Результат гистологического исследования: хронический фундальный гастрит со слабой активностью, эрозиями. Повторно консультирована гастроэнтерологом, назначены омепразол, итоприд, ребамипид. В результате терапии жалоб со стороны ЖКТ больше не предъявляла. В 2024 г. на фоне удовлетворительного самочувствия пациентка обратилась для проведения контрольной ЭГДС в связи с ранее выявляемыми очагами гиперплазии слизистой желудка.

ЭГДС от августа 2024 г.: слизистая оболочка в теле желудка с обширными полями атрофии, с «островками» сохранной слизистой без атрофии, с мелкими очагами гиперплазии. Выполнена биопсия по протоколу OLGA с дополнительными биоптатами из тела желудка (два биоптата из малой и большой кривизны антрального отдела, один биоптат из угла желудка, два биоптата из передней и задней стенок тела желудка + четыре дополнительных биоптата из передней стенки и большой кривизны тела желудка, как из западающих, так и из возвышающихся участков).

Результат гистологического исследования: морфологическая картина коллагенозного гастрита с преимущественным поражением слизистой тела желудка, с очагами атрофии слизистой (степень I, стадия II по OLGA, стадия 0 по OLGIM, *H. pylori* – не выявлен).

В связи с установленным диагнозом КГ было принято решение о проведении ВКС с биопсией из всех отделов (для исключения коллагенозного илеита, коллагенозного колита) и повторной ЭГДС с биопсией:

- прицельно из возвышающихся (сохранная слизистая по данным литературы) и западающих участков (зоны атрофии с отложением коллагена) слизистой оболочки желудка – по запросу морфолога для сравнения выраженности воспалительных изменений;
- из пищевода (ввиду отсутствия статистики изменений в пищеводе у пациентов с КГ в мировой литера-

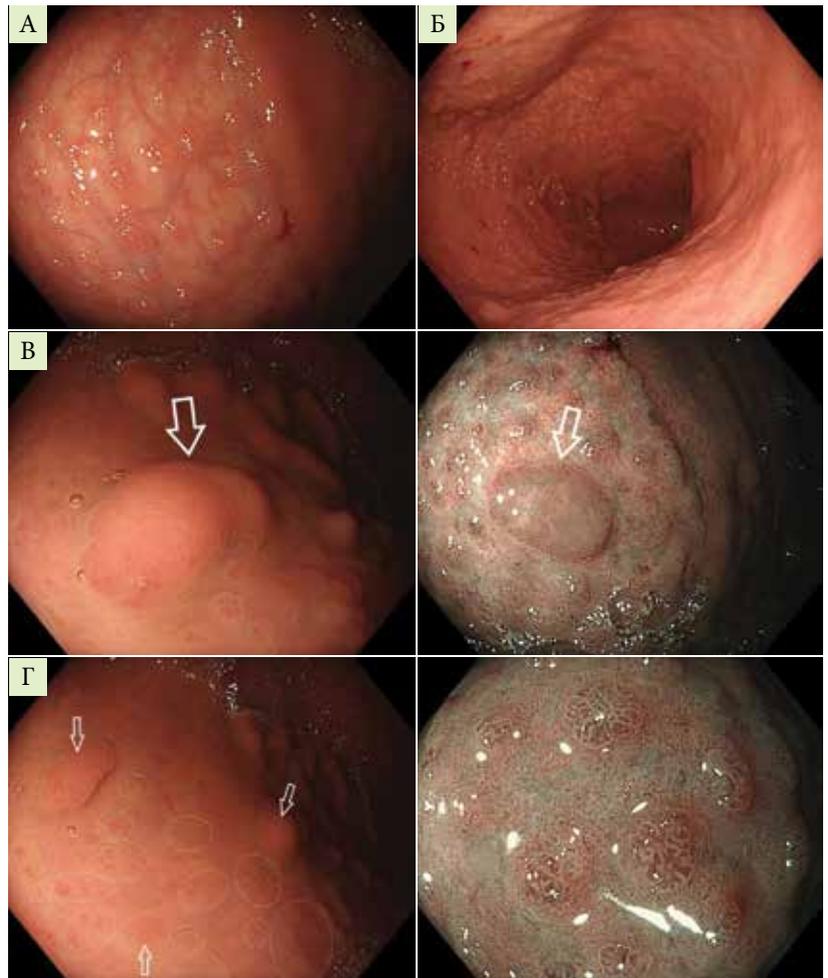


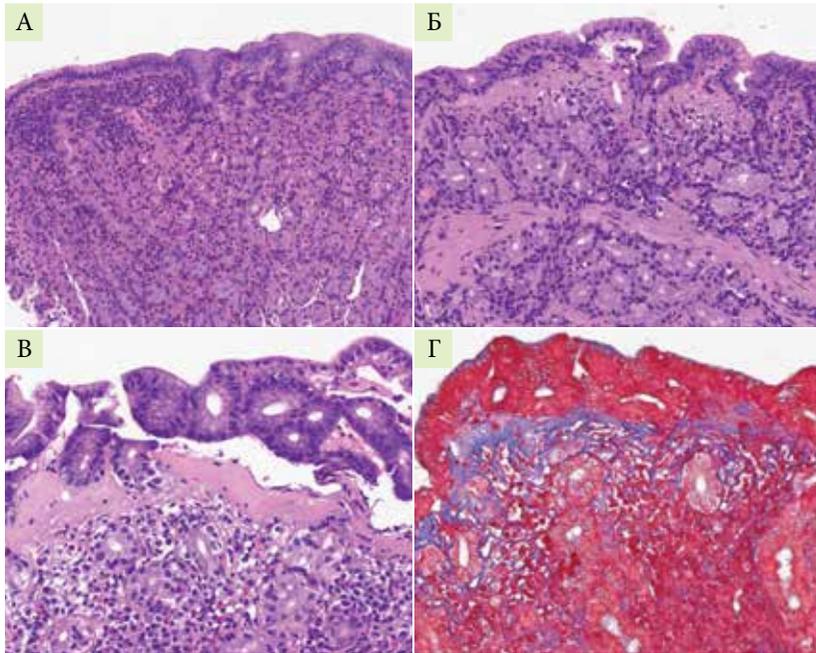
Рис. 1. ЭГДС от 12.11.2024 г.: А – атрофия слизистой передней стенки тела желудка; Б – нормальная слизистая малой кривизны тела и антрального отдела желудка; В – возвышающиеся участки сохранной слизистой на фоне атрофии в белом свете (слева) и в NBI (справа); Г – очаги слизистой с тубулярными изогнутыми и овальными ямками: слева фото в белом свете, очаги обведены в белые круги, стрелками отмечены участки сохранной слизистой; справа фото в режиме NBI

туре, а также в связи с жалобами на изжогу у пациентки в анамнезе);

- из ДПК (для исключения коллагенозного дуоденита и целиакии – атрофия двенадцатиперстной кишки в анамнезе).

Для проведения исследования на оборудовании экспертного уровня пациентка была направлена в эндоскопическое отделение Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова.

ЭГДС от 12.11.2024 г.: слизистая пищевода светлорозовая, блестящая (биопсия, по два фрагмента из проксимальной, средней и дистальной трети). В теле желудка по всем стенкам, кроме малой кривизны, определяется обширный участок атрофии слизистой в виде отсутствия желудочных полей и наличия многочисленных очагов фиброза, с извитыми, расширенными микрососудами (биопсия трех фрагментов (рис. 1 А)); в теле желудка по малой кривиз-



**Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптатов из желудка:** А – слизистая тела желудка из возвышающихся участков с умеренно выраженными воспалительными изменениями, без отложений коллагена. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б – углубленные участки слизистой с субэпителиальными отложениями коллагена, атрофией и пилорической метаплазией слизистой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; В – выраженные субэпителиальные отложения коллагена, выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой с умеренной примесью эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; Г – субэпителиальные отложения коллагена окрашиваются трихромом по Массону в синий цвет,  $\times 200$

не до уровня кардии и в антральном отделе желудка слизистая розовая, блестящая (биопсия двух фрагментов из малой и большой кривизны антрального отдела (рис. 1 Б)). На участке атрофии во всех отделах определяются многочисленные полиповидные очаги диаметром до 12 мм с неизменным рисунком микроповерхности и микрососудов – «островки» сохранной слизистой (биопсия двух фрагментов из разных «островков» (рис. 1 В)). Также на фоне атрофии выявляются очаги диаметром 2–6 мм с тубулярными изогнутыми и овальными ямками (тотальная биопсия трех очагов (рис. 1 Г)). Слизистая луковицы и нисходящего отдела ДПК бархатистая, белесоватая (биопсия по два фрагмента из нисходящей и нижней горизонтальной части ДПК, один биоптат из луковицы ДПК).

ВКС от 12.11.2024 г.: нормальная эндоскопическая картина толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки. Биопсия по протоколу воспалительных заболеваний кишечника (по два биоптата из терминального отдела подвздошной кишки, из правого и левого фланка, из поперечно-ободочной и прямой кишки).

Результаты гистологического исследования: из пищевода – катаральный эзофагит; из желудка –

в слизистой оболочке антрального отдела желудка значимых изменений не выявлено; в слизистой оболочке тела желудка в зоне полиповидных возвышающихся участков нормального эндоскопического строения отмечалась только повышенная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой, патологических отложений коллагена выявлено не было (рис. 2 А).

В зоне углубленных участков слизистой выявлялись субэпителиальные отложения коллагена толщиной от 10 до 25 мкм. Количество главных и париетальных клеток было резко снижено, наблюдалось замещение их эпителием антрального типа – так называемая антралициация, или пилорическая метаплазия желез слизистой тела желудка. В собственной пластинке слизистой отмечалась слабо выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с небольшой примесью эозинофилов. Выявлялась выраженная гипертрофия мышечной пластинки, а также разрастание мышечных волокон в собственной пластинке слизистой (рис. 2 Б).

В зонах возвышающихся очагов слизистой тела желудка с удлинением ямочным рисунком и дилатированными капиллярами по данным эндоскопии были выявлены более выраженные отложения коллагена под поверхностным эпителием (толщиной до 50 мкм), выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с умеренной примесью эозинофилов в собственной пластинке, межэпителиальные лимфоциты в умеренном количестве (рис. 2 В). Депозиты коллагена окрашивались трихромом по Массону в синий цвет (рис. 2 Г).

Необходимо отметить, что ключевой признак КГ – субэпителиальные отложения коллагена – выявлялся неравномерно, что подчеркивает необходимость мультифокальной биопсии при данной патологии.

Признаков кишечной метаплазии, дисплазии выявлено не было. Обсеменение *H. pylori* слизистой оболочки также не определялось.

Было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием системы детекции Прайм-биомед (Россия) с меткой DAB антител к коллагену I типа (клон Colla, Abcam), III типа (клон 1E7-D7/Col3, Abcam), IV типа (клон CIV22, Dako), к CD4 (клон EP204, DBS), CD8 (клон 144B, DBS).

В зоне патологических депозитов коллагены I типа и IV типа (позитивно окрашивается базальная мембрана, расположенная под поверхностным эпителием) не выявлены (рис. 3 А, Б). Экспрессия коллагена III типа неравномерная: выявлялось позитивное окрашивание в зоне непосредственно под поверхностным эпителием и негативные участки, расположенные в более глубоких отделах патологических депозитов (рис. 3 В). В окружающей слизистой оболочке подобных изменений выявлено не было.

Полученные результаты, по-видимому, свидетельствуют о том, что патологические депозиты представ-



ляют собой не столько какой-то определенный тип коллагена, сколько имеют более сложный состав, включающий иные белки, что нуждается в дальнейшем изучении.

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, была выявлена инфильтрация собственной пластинки слизистой и эпителия желез преимущественно CD8+Т-лимфоцитами и в меньшей степени CD4+Т-лимфоцитами (рис. 3 Г, Д). Полученные данные говорят о преимущественно Т-клеточном характере иммунопатологического процесса при КГ, однако необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Из ДПК: хронический умеренно выраженный неактивный дуоденит с очаговой гиперплазией бrunnerовых желез, без атрофии слизистой, тип 0 по Marsh-Oberhuber. Морфологических признаков иммунопатологического процесса в представленном материале не выявлено.

Из терминального отдела подвздошной и толстой кишки: хронический умеренно выраженный илеит с низкой активностью, с реактивной гиперплазией лимфоидных фолликулов слизистой. Слизистая толстой кишки – без значимой патологии. Признаков коллагенозного колита, амилоидоза, ВЗК в представленном материале не выявлено.

Таким образом, на основании данных анамнеза (эпигастральные боли и ЖДА), результатов эндоскопического и гистологического исследований у пациентки Д. имеет место детский фенотип КГ. Также обращает на себя внимание наличие сопутствующего атопического заболевания (атопический дерматит), подозрение на сопутствующую аутоиммунную патологию (АИТ), что описывалось в литературе [7].

Было проведено дополнительное лабораторное обследование (30.11.24 г.), по результатам которого: пепсиноген I и II, а также их соотношение в пределах референтных значений, антитела к *H. pylori* класса IgG отрицательные, незначительно повышен уровень гастрин-17 (8,2 пмоль/л при норме до 7,6 пмоль/л). Уровни гемоглобина, ферритина, витамина B<sub>12</sub>, тиреотропного гормона соответствуют норме. Антитела к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Кастла IgG не выявлены. Пациентке рекомендовано чередование курсов ИПП в стандартной дозе две недели с ребамипидом восемь недель в течение одного года; препараты железа, витамин B<sub>12</sub> – при необходимости. По данным просмотренной литературы ИПП могут оказывать положительное влияние на течение КГ, при этом имеют меньшее число потенциальных нежелательных явлений чем, например, стероиды. Ребамипид продемонстрировал свое положительное влияние на течение хронических атрофических гастритов, в т.ч. аутоиммунного гастрита, с высоким уровнем безопасности длительного приема [17, 18], поэтому в настоящее время рассматривается нами как один из потенциальных препаратов для курсового приема при КГ. Планируется контроль клинического

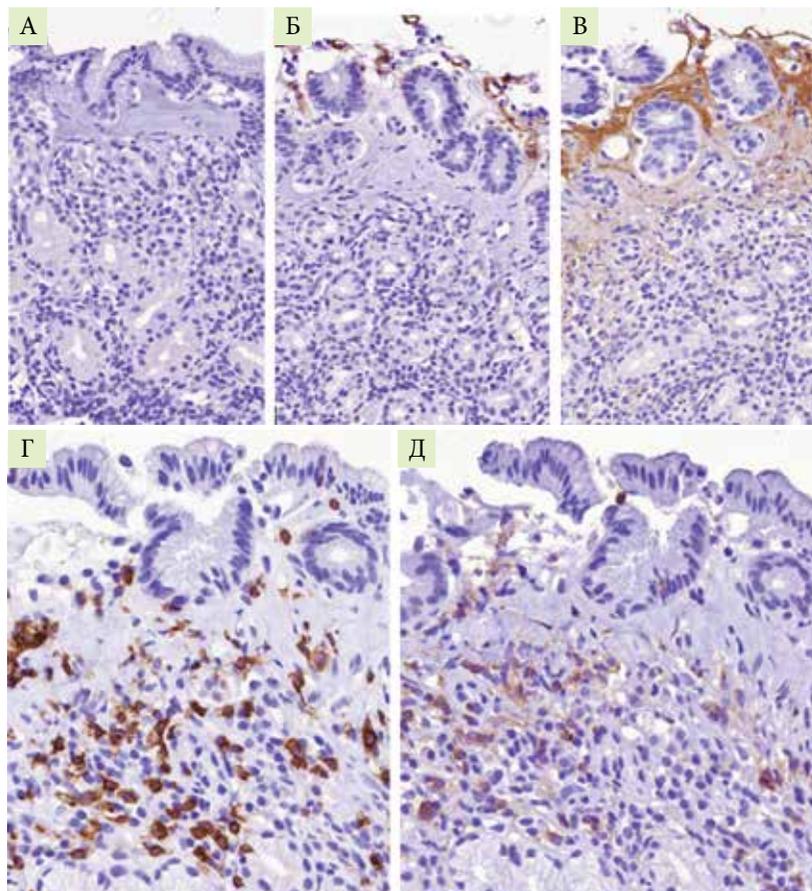


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования: А – экспрессия коллагена I типа в зоне патологических депозитов не выявлена, ИГХИ,  $\times 200$ ; Б – экспрессия коллагена IV типа в зоне патологических депозитов не выявлена; отмечается позитивная экспрессия в базальной мембране, ИГХИ,  $\times 200$ ; В – экспрессия коллагена III типа неравномерная: более выраженная непосредственно под поверхностным эпителием и отсутствует в более глубоких отделах патологических депозитов, ИГХИ,  $\times 200$ ; Г – инфильтрация собственной пластинки и эпителия слизистой CD8+Т-лимфоцитами, ИГХИ,  $\times 300$ ; Д – инфильтрация собственной пластинки и эпителия слизистой CD4+Т-лимфоцитами, ИГХИ  $\times 300$

анализа крови один раз в три месяца, ферритина и витамина B<sub>12</sub> – один раз в шесть месяцев, контроль ЭГДС через один год.

### Заключение

КГ представляет собой крайне редкую патологию неизвестной этиологии, которая может сочетаться с коллагенозным поражением тонкой и толстой кишок, а также с аутоиммунными и атопическими заболеваниями. Клиническая картина неспецифична и зависит от тяжести КГ и вовлеченности других органов ЖКТ в патологический процесс. По данным ЭГДС наиболее характерен узловатый вид слизистой оболочки желудка, однако возможно и отсутствие изменений. Для подтверждения диагноза КГ необходимо взятие мультифокальной биопсии из «западающих» (атрофированных) участков слизи-



стой желудка с последующей их трихромной окраской по Массону. Терапия КГ в настоящее время не разработана. ©

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Авторы выражают слова благодарности Владе Феликсовне Поповой – первому учителю и наставнику в мире эндоскопии: «Спасибо, что учили не сдаваться при столкновении с трудностями и не отказываться от сложных случаев, спасибо за теплое отношение и веру в своих учеников».*

## Литература

1. Иневатова В.С., Минушкин О.Н., Зверков И.В. и др. Современные представления о хроническом гастрите и особенностях его типирования. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 1: 109–112.
2. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y., et al. Collagenous gastritis: review. World J. Gastrointest. Endosc. 2015; 7 (3): 265–273.
3. Colletti R.B., Trainer T.D. Collagenous gastritis. Gastroenterology. 1989; 97 (6): 1552–1555.
4. Kozai L., Tan A., Nebrejas K.E., et al. Collagenous gastritis is an underdiagnosed cause of anemia and abdominal pain: systematic scoping review. Dig Dis Sci. 2023; 68 (7): 3103–3114.
5. Genta R.M., Turner K.O., Morgan C.J., Sonnenberg A. Collagenous gastritis: epidemiology and clinical associations. Dig. Liver Dis. 2021; 53 (9): 1136–1140.
6. Käppi T., Wanders A., Wolving M., et al. Collagenous gastritis in children: incidence, disease course, and associations with autoimmunity and inflammatory markers. Clin. Transl. Gastroenterol. 2020; 11 (8): e00219.
7. Beinvoogl B.C., Goldsmith J.D., Verhave M. Pediatric collagenous gastritis: clinical and histologic outcomes in a large pediatric cohort. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2021; 73 (4): 513–519.
8. Lagorce-Pages C., Fabiani B., Bouvier R., et al. Collagenous gastritis: a report of six cases. Am. J. Surg. Pathol. 2001; 25: 1174–1179.
9. Lee Y.J., Lee M., Kim D.J., et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: Lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (11): e14870.
10. Kamimura K., Kobayashi M., Narisawa R., et al. Collagenous gastritis: endoscopic and pathologic evaluation of the nodularity of gastric mucosa. Dig. Dis. Sci. 2007; 52: 995–1000.
11. Kobayashi M., Sato Y., Kamimura K., et al. Collagenous gastritis, a counterpart of collagenous colitis: review of Japanese case reports. Stomach and Intestine (Tokyo). 2009; 44: 2019–2028.
12. Arnason T., Brown I.S., Goldsmith J.D., et al. Collagenous gastritis: a morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. Mod. Pathol. 2015; 28 (4): 533–544.
13. Brain O., Rajaguru C., Warren B., et al. Collagenous gastritis: reports and systematic review. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 21: 1419–1424.
14. Kiran N., Kashi M., Khan S. Association of collagenous gastritis with helicobacter pylori infection. Cureus. 2023; 15 (7): e42172.
15. Vinsard D.G., Mejia Perez L.K., Nassar A., Vazquez Roque M.I. Collagenous gastritis and helicobacter pylori infection: a mere coincidence? ACG Case Rep. J. 2017; 4: e69.
16. Patel P.D., Doucette S., Sanvanson P. Clinical and pathologic response to vedolizumab in a young female patient with collagenous gastritis. ACG Case Rep. J. 2023; 10 (10): e01175.
17. Шелоченков С.В., Бордин Д.С., Чеботарева М.В., et al. Аутоиммунный гастрит: от диагностики к эффективной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 299–306.
18. Плотникова Е.Ю. Аутоиммунный гастрит. Медицинский совет. 2023; 17 (23): 157–167.

### Collagenous Gastritis in a 26-Year-Old Patient: a Literature Review and Clinical Case

O.M. Berko<sup>1</sup>, I.A. Karabak, PhD<sup>2</sup>, I.A. Red'ka<sup>1</sup>, S.M. Lobach, PhD<sup>1</sup>, N.Yu. Semenova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western District Scientific and Clinical Center Named after L. G. Sokolov Federal, St. Petersburg

<sup>2</sup>Morpholab LLC, St. Petersburg

Contact person: Olesya M. Berko, berkoolesya@yandex.ru

*Collagenous gastritis is a rare disease of unknown etiology, which can be verified only by the results of histological examination, provided that a biopsy of the gastric mucosa is performed correctly. There are no more than 100 clinical cases describing patients with collagenous gastritis have been published. For this reason, treatment regimens have not been developed, and the prognosis of the disease is unclear. This article is a literature review and a description of a clinical case of a patient with collagenous gastritis.*

**Keywords:** collagenous gastritis, endoscopic findings, pathomorphology

XII Научно-практическая конференция  
«ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

26.03.2025



eventumc.com



Москва, Холидей Инн Сокольники,  
ул. Русаковская, д. 24

здесь учатся врачи





<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт  
им. М.Ф. Владимирского  
(МОНИКИ)

# Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга

А.О. Буеверов, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, М.В. Калашников<sup>1,2</sup>, С.В. Коблов, к.м.н.<sup>2</sup>,  
П.О. Богомолов, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Михаил Владиславович Калашников, mk1408@mail.ru

Для цитирования: Буеверов А.О., Калашников М.В., Коблов С.В., Богомолов П.О. Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 84–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-84-88

*Описан клинический случай портально-гипертензионной формы фиброкистозной болезни печени – врожденного фиброза печени с комплексами фон Мейенбурга у 36-летней женщины. Поводом для обследования послужила случайно выявленная тромбоцитопения. Были исключены вирусные, токсические, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, а также гематологическая патология. Поражение почек у пациентки отсутствовало. Установить диагноз удалось по патогномоничной гистологической картине печени. Ввиду отсутствия возможности воздействия на процесс фиброгенеза пациентка проконсультирована трансплантологом, рекомендовано динамическое наблюдение.*

**Ключевые слова:** фиброкистозная болезнь печени, врожденный фиброз печени, комплексы фон Мейенбурга, диагностика, лечение

## Введение

Термин «фиброкистозная болезнь печени» (ФКБП) объединяет группу генетически детерминированных заболеваний желчевыводящих путей, характеризующихся абerrантным морфогенезом желчных протоков и приводящих к формированию сегментарных расширений и фиброзу. ФКБП характеризуется уникальным патогенезом, в основе которого лежит аномальное развитие эмбриональной протоковой пластинки. Протоковые пластинчатые мальформации, в зависимости от анатомического уровня, подразделяются на комплекс фон Мейенбурга, врожденный фиброз печени, болезнь и синдром Кароли, а также кисты холедоха (таблица [1–3]). В 1961 г. D. Kerr впервые применил термин «врожденный фиброз печени» (ВФП) для описания отличного от цирроза септального фиброза печени, диагностируемого преимущественно в детском или подростковом возрасте [4].

ФКБП относится к гораздо более широкой группе болезней развития, обозначаемых как цилиопатии. Клеточные реснички могут быть подвижны или нет. Подвижные участвуют в регуляции транспорта жидкости через эпителиальный барьер; их дисфункция ассоциирована с такими патологическими состояниями, как бронхоэктазы, *situs viscerum inversus* и бесплодие. Неподвижные реснички – это сенсорные органеллы, экспрессируемые поляризованными эукариотическими клетками, включая холангициты и эпителиальные клетки почечных канальцев. Они содержат группу белков, опосредующих межклеточные взаимодействия. Цилиопатии, обусловленные дефектами неподвижных белков ресничек, приводят, в частности, к дисгенезии протоков, что может вести к развитию кистозных образований [5, 6]. Поражение гепатобилиарной системы обусловлено мутацией гена *PKHD1*, локализованного на ко-



### Классификация фиброкистозной болезни печени по диаметру пораженных протоков [по 1]

Патология	Уровень поражения	Размер
Комплекс фон Мейенбурга	Внутридольковые желчные протоки	< 20 мкм
Врожденный фиброз печени	Междольковые и септальные желчные протоки	20–50 мкм
Болезнь Кароли	Крупные внутривеночные желчные протоки	> 50 мкм
Синдром Кароли	Междольковые и более крупные внутривеночные желчные протоки	20–2000 мкм
Кисты холедоха	Внепеченочные желчные протоки	2–8 мм

ротком плече 6-й хромосомы. Этот ген отвечает за синтез белка фиброцистина, который формирует первичные реснички эпителиальных клеток, выстилающих желчные ходы. Фиброцистин также содержится в почечном эпителии, поэтому при аномалиях гена *PKHD1* болезнь Кароли нередко сопровождается поликистозом почек. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Помимо нарушений морфогенеза, генетический дефект обуславливает активацию передачи сигналов  $\beta$ -катенина, что ведет к повышению секреции цитокинов и хемокинов (*CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL12*, *MCP-1*, *CTGF*), которые способны привлекать макрофаги и мезенхимальные клетки в перибиллиарную область, обеспечивая в конечном итоге прогрессирующее отложение коллагена вокруг измененных протоков [1, 3].

Для ВФП характерно развитие гепатоспленомегалии и портальной гипертензии в отсутствие значимых отклонений со стороны функции печени. Частота диагностики ВФП составляет приблизительно один случай на 10–20 тысяч новорожденных [2, 7]. Описания отдельных клинических случаев в основном относятся к новорожденным и детям с комбинацией ФКБП и поликистозной болезни почек [8–11]. Выделяют четыре клинических фенотипа ФКБП [1]:

- 1) портально-гипертензионный – с гепатоспленомегалией, цитопенией, кровотечениями из варикозно-расширенных пищевода и желудка;
- 2) холестатический – с кожным зудом, рецидивирующим холангитом, внутривеночным холестиазом;
- 3) смешанный;
- 4) латентный.

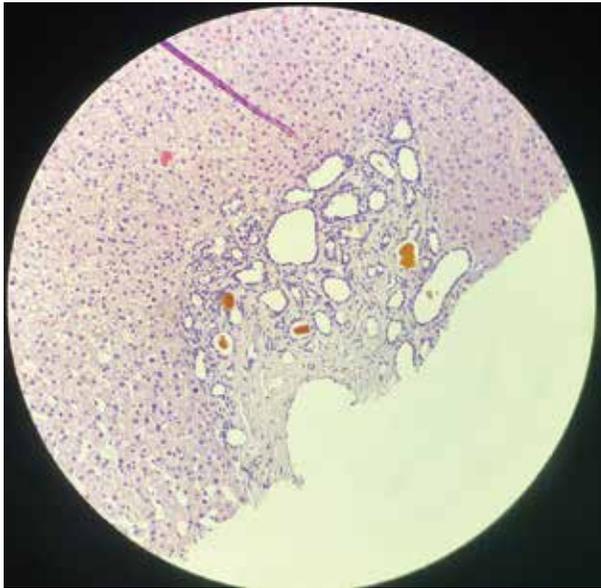
В русскоязычной литературе на момент подготовки статьи (декабрь 2024 г. – январь 2025 г.) наблюдений портально-гипертензионного ВФП с комплексами фон Мейенбурга мы не встретили.

### Клиническое наблюдение

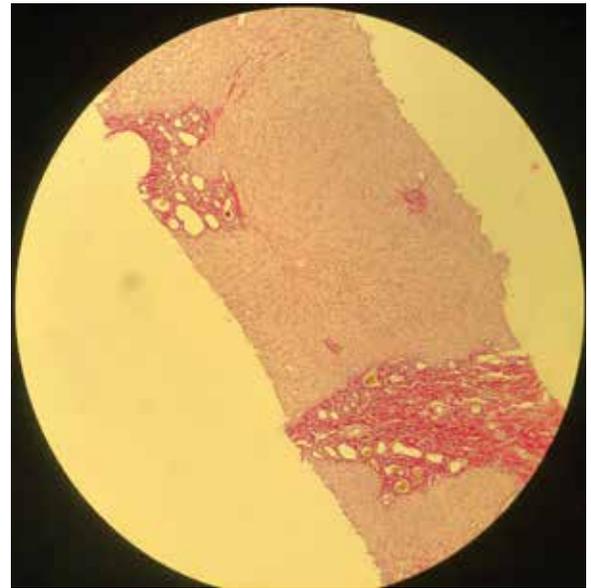
Пациентка Л., 36 лет, домохозяйка. Ранее диагностированных хронических заболеваний и отягощенного по заболеваниям печени семейного анамнеза не имела, алкоголь в токсических дозах не употребляла. В 2023 г. при плановом обследовании впервые было обращено внимание на снижение уровня тромбоцитов до 74 тыс/мкл по Фонио при нормальных уровнях гемоглобина (129 г/л) и лейкоцитов (4,32 тыс/мкл) периферической крови.

Жалоб на самочувствие пациентка не предъявляла, при физикальном исследовании были выявлены умеренно выраженные гепатомегалия и спленомегалия. При последующем обследовании в сентябре 2024 г. сохранялась тромбоцитопения, при биохимическом анализе крови отмечали нормальную активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2,5 норм. Поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С не обнаруживались. Сывороточные уровни общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, протромбина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ферритина, церулоплазмينا, альфа1-антитрипсина, иммуноглобулинов А, М и G, а также суточная экскреция меди с мочой находились в пределах референсных значений. При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в октябре 2024 г. были отмечены гепатоспленомегалия и неровность контуров печени, а также диспропорция сегментов печени, проявляющаяся гипертрофией 1-го и 4-го сегментов печени и гипотрофией 5-го и 6-го сегментов. Размеры печени составляли 236 × 120 × 120 мм, селезенки – 182 × 17 × 60 мм, воротной вены – 10 мм, селезеночной вены – 9 мм. Других патологических изменений органов брюшной полости, в т.ч. аномалий развития и тромбозов сосудов портальной венозной системы и патологических изменений паренхимы почек не было выявлено. Медиана жесткости печени при эластографии составила 14,6 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4 по METAVIR. При эзофагогастродуоденоскопии варикозно расширенные вены пищевода или желудка отсутствовали. Была также проведена трепанобиопсия, которая позволила исключить гематологическое заболевание.

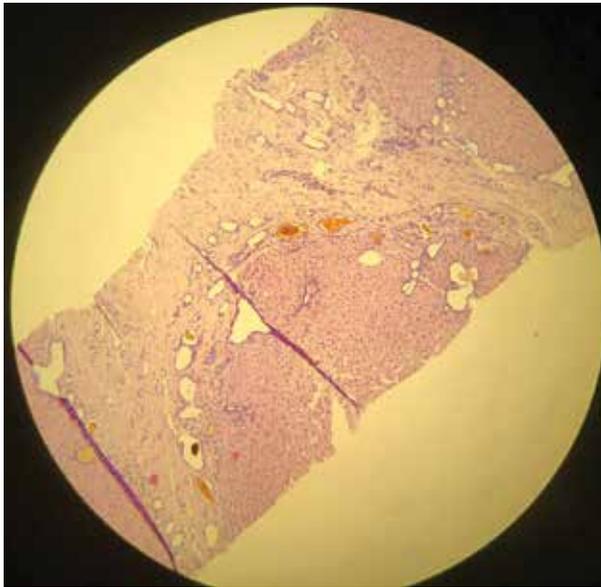
Таким образом, результаты проведенного обследования позволили предположить наличие хронического заболевания печени, осложненного портальной гипертензией. Вместе с тем не было выявлено специфических изменений лабораторных показателей, которые могли бы указывать на причину развития заболевания. С целью установления характера поражения печени в октябре 2024 г. выполнена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата наблюдали большое количество



*Рис. 1. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 40. Расширенный портальный тракт с многочисленными желчными протоками, часть из которых с расширенным просветом. Эпителий кубический, однорядный, без атипии. В просветах отдельных протоков желчь*



*Рис. 3. Окраска по Ван Гизону, ув. × 40. Хорошо видна грубая фиброзная строма портальных трактов и тонкие фиброзные септы. Множественные микрогамартомы (комплексы фон Мейенбурга)*



*Рис. 2. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 40. Портальные тракты фиброзированы с пролиферацией протоков и наличием плотных смыкающихся порто-портальных септ с тенденцией к формированию микронодулярных структур*

мелких сливающихся островков малоклеточной фиброзной стромы с многочисленными тубулярными структурами, выстланными кубическим эпителием без признаков атипии, с просветами различного диаметра, формы и заполненными желчью. Гистологическая картина соответствовала множественным микрогамартомам (комплексы фон Мейенбурга)

с кистозно расширенными протоками и интраканаликулярным холестазом (рис. 1–3).

Таким образом, результаты проведенного обследования позволили диагностировать ВФП с комплексами фон Мейенбурга. Назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урдокса®) 750 мг/сут с целью возможного замедления пролиферации желчных протоков. С учетом риска прогрессирования портальной гипертензии и развития злокачественных опухолей печени пациентке рекомендовано наблюдение у гепатолога и трансплантолога.

### Обсуждение

В нашем клиническом наблюдении мы представили редкий вариант ВФП, характеризовавшийся сочетанием аномалий развития фиброзной стромы печени и системы желчевыводящих протоков (комплексы фон Мейенбурга). Диагноз был установлен на основании специфической морфологической картины в биоптате печени. Заболевание протекало бессимптомно, значимых изменений лабораторных показателей, кроме секвестрационной тромбоцитопении умеренной степени выраженности и изолированного умеренного повышения активности ГГТП, не наблюдалось. Единственным клиническим проявлением заболевания стала гепатоспленомегалия, развившаяся вследствие пресинусоидальной портальной гипертензии, обусловленной прогрессирующим фиброзом печени. К особенностям данного клинического случая относится также отсутствие поликистозных изменений почек.

Эффективные стратегии замедления печеночного фиброгенеза на сегодняшний день отсутствуют. Ввиду невозможности проведения этиотропной

# Урдокса®

Комплексное лечение  
заболеваний печени  
и желчевыводящих  
путей **под ключ**



клинически  
подтвержденная  
эффективность  
и безопасность<sup>1-8</sup>



высокая репутация  
у гастроэнтерологов<sup>11</sup>



минимальный риск  
дефектуры, все формы  
выпуска производятся  
в России<sup>12</sup>



1. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. 2. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия. 2011, №2, с.36-43. 3. Эффективность урсодезоксихолиевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Смазьваева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лалинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с.26-30. 4. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с.109-115. 5. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолиевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии, 2011; 3; с.42-45. 6. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012, №2, с.9-17. 7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолиевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология, 2015, №12 (113), С.50-56. 9. Данные PIndex - 4 квартал 2024. 10. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=147c584d-a6d1-4fa7-b892-7194f68011cc](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=147c584d-a6d1-4fa7-b892-7194f68011cc). Инструкции по медицинскому применению препарата Урдокса® РУ ЛП-№(000544) от 26.03.2024, РУ ЛП-№(001340) от 29.03.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
И МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ



терапии, лечение ВФП направлено на профилактику осложнений портальной гипертензии: лигирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка, трансъюлярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование и т.д. Назначение УДХК было обусловлено данными в отношении замедления пролиферации билиарного эпителия. Так, мальформации протоковой пластинки в процессе эмбриогенеза и аномальный рост холангиоцитов представляют собой ключевые патогенетические механизмы поликистозной болезни печени. УДХК и ее конъюгаты рассматриваются в качестве потенциально эффективного средства для лечения поликистоза печени, способствующего

ингибированию роста кистозных холангиоцитов, что продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [12, 13].

Поскольку у этих больных, помимо осложнений портальной гипертензии, повышен риск гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака [1, 14, 15], при прогрессировании ВФП в качестве метода выбора рассматривается трансплантация печени. Показатели выживаемости после трансплантации по поводу ВФП составляют 89, 86 и 76% через год, пять и 10 лет соответственно [1, 14].

*Авторы выражают благодарность к.м.н. Т.В. Павловой за подготовку рисунков.*

## Литература

1. Долгушина А.И. Фиброкистозная болезнь печени. Основы гепатологии. Под ред. А.О. Бувеева. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2022.
2. Lasagni A., Cadamuro M., Morana G., et al. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6: 26.
3. Mirza H., Besse W., Somlo S., et al. An update on ductal plate malformations and fibropolycystic diseases of the liver. *Hum. Pathol.* 2023; 132: 102–113.
4. Kerr D., Harrison C.V., Sherlock S.S., et al. Congenital hepatic fibrosis. *Q. J. Med.* 1961; 30: 91–117.
5. Waters A.M., Beales P.L. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediat. Nephrol.* 2011; 26 (7): 1039–1056.
6. Rock N., McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2014; 38 (4): 407–414.
7. Sharbidre K., Zahid M., Venkatesh S.K., et al. Imaging of fibropolycystic liver disease. *Abdom. Radiol.* 2022; 47 (7): 2356–2370.
8. Растольцев К.В., Кузьмичева И.А., Михайлов В.М. и др. Пренатальная диагностика аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени. *Детская больница.* 2013; 1: 64–67.
9. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. и др. Течение редкой формы врожденного фиброза печени у ребенка после портосистемного шунтирования. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 2: 35–41.
10. Liu Y., Zhu P., Tian J. Case report: Rare genetic liver disease – a case of congenital hepatic fibrosis in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1344151.
11. Li D., Qin J., Sun S., et al. Congenital hepatic fibrosis and coexistent retinal macular degeneration: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (35): e16909.
12. Perugorria M.J., Labiano I., Esparza-Baquer A., et al. Bile acids in polycystic liver diseases: triggers of disease progression and potential solution for treatment. *Dig. Dis.* 2017; 35 (3): 275–281.
13. Caballero-Camino F.J., Rivilla I., Herraes E., et al. Synthetic conjugates of ursodeoxycholic acid inhibit cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 186–203.
14. Wu W.K., Ziogas I.A., Izzy M., et al. Liver transplantation for congenital hepatic fibrosis. *Transpl. Int.* 2021; 34 (7): 1281–1292.
15. Kumar K., Almanea H., Broering D., Shagrani M. Early Hepatocellular carcinoma associated with fibrocystic liver disease in a 10-year-old child: a case report. *Transplant Proc.* 2019; 51 (9): 3147–3149.

### Fibrocystic Liver Disease: Congenital Hepatic Fibrosis with von Meyenburg Complexes

A.O. Bueverov, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, M.V. Kalashnikov<sup>1,2</sup>, S.V. Koblov, PhD<sup>2</sup>, P.O. Bogomolov, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Mikhail V. Kalashnikov, mk1408@mail.ru

*The report is devoted to the description of a clinical case of portal-hypertensive form of fibrocystic liver disease – congenital liver fibrosis with von Meyenburg complexes in a 36-year-old woman. The reason for the examination was accidentally detected thrombocytopenia. Viral, toxic, autoimmune liver diseases, storage diseases, and hematologic pathology were excluded. Renal involvement was absent in the patient. The diagnosis was confirmed by pathognomonic histopathological picture. Due to the lack of possibility to influence the process of fibrogenesis, a patient was consulted by a transplant surgeon and dynamic follow-up was recommended.*

**Keywords:** fibrocystic liver disease, congenital liver fibrosis, von Meyenburg complexes, diagnosis, treatment



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VII Всероссийский  
научно-практический конгресс  
с международным участием**

# **Белые ночи гастроэнтерологии**

в рамках проекта «Гастроэнтерология двух столиц»



**9-10 июня 2025 года**

**Санкт-Петербург**

**Отель «Введенский», Большой Проспект П.С., д. 37**

формат: очный с онлайн трансляцией



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VIII Всероссийская  
научно-практическая конференция  
с международным участием**

# **Осенняя школа кислотозависимых заболеваний**

**11 ноября 2025 года**

**Санкт-Петербург  
Отель «Введенский»,  
Большой проспект П.С., д. 37**

**формат: очный с онлайн трансляцией**



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**IX Всероссийский  
научно-практический конгресс  
с международным участием**

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
ПОДХОД  
В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

**12-13 сентября 2025 года**

**Санкт-Петербург**

Отель «Введенский», Большой Проспект П.С., д. 37

формат: очный с онлайн трансляцией



*Единое складывается из деталей*



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VIII Всероссийская  
научно-практическая конференция  
с международным участием**

# **Петербургская весна гепатологии**



**22 апреля 2025 года**

**Санкт-Петербург**

**Отель «Введенский»**

**Большой проспект П.С., д. 37**



формат: очный с онлайн трансляцией

# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ<sup>1</sup>

## Симптомы мальдигестии/мальабсорбции

- Диарея
- Вздутие, метеоризм
- Боль, тяжесть в животе
- Стеаторея («жирный стул»)
- Снижение веса

Можно назначить ФЗТ эмпирически на 4-6 недель

## 2 из 3-х составляющих

- Симптомы мальдигестии/мальабсорбции
- Маркеры мальнутриции
- ФЭ-1 < 200 мкг/г

ФЗТ для коррекции панкреатической недостаточности

40 000 – 50 000 ЕД  
на основной прием пищи

10 000 – 25 000 ЕД  
на перекус

## По каким показателям можно оценить нутритивный статус пациента?<sup>1,2</sup>



- ИМТ
- Толщина кожно-жировой складки
- Окружность мышц на уровне середины плеча



- Динамика веса



- Показатели клинического анализа крови (абсолютное число лимфоцитов, концентрация гемоглобина)

## Биохимические маркеры

- Общий белок
- Альбумин
- Преальбумин
- Ретинол-связывающий белок
- Витамин В<sub>12</sub>
- Фолиевая кислота
- Трансферрин
- Магний
- Цинк
- Железо
- 25-ОН-холекальциферол (вит. D)
- Витамин А, К, Е

Панкреатин в минимикросферах, размером менее 2 мм — препарат выбора, согласно современным клиническим рекомендациям<sup>3,4,5</sup>



ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ИМТ — индекс массы тела; ФЭ — фекальная эластаза. 1. Dominguez-Muñoz, J Enrique et. al.; European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2024;1–48. 2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологического ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ. РЭГК, 2018; 28(2): 72-100. 3. Клинические рекомендации «Хронический панкреатит», 2024 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР273. 4. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа — взрослые и дети), 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР372. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Креон® 25 000, капсулы кишечнорастворимые, 25 000 ЕД, ЛП-№(005828)-(РГ-РУ).



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

RUS2345912 (v1.0)

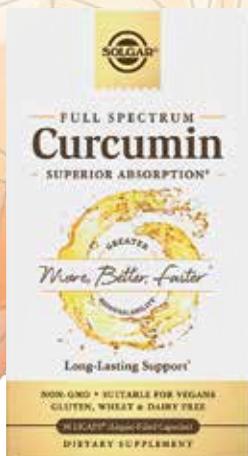
# КОМПЛЕКСНАЯ НУТРИЕНТНАЯ ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

**Тройная Омега-3  
950 мг ЭПК и ДГК**



**Максимальное содержание  
Омега-3 ПНЖК\***

**Куркумин**



**Куркумин в высокобиодоступной  
мицеллярной форме  
с инновационной системой  
доставки LICAPS\*\***

**Натуральный  
Витамин Е 200 МЕ**



**Натуральный  
высокобиоактивный витамин Е  
в виде смеси D-альфа, бета, гамма,  
дельта-токоферолов**

Содержание активных веществ в 1 капсуле:	
Омега-3 ПНЖК .....	950 мг
ЭПК .....	504 мг
ДГК .....	378 мг
<b>Форма выпуска:</b> капсулы № 50, № 100	
<b>Рекомендации по применению:</b> взрослым по 1 капсуле в день во время еды	

Содержание активных веществ в 1 капсуле:	
Жидкий Куркумин .....	800 мг
полного спектра из экстракта куркумы (корень)	
Общих куркуминоидов .....	48 мг
Куркумин .....	40 мг
<b>Форма выпуска:</b> капсулы № 30	
<b>Рекомендации по применению:</b> взрослым по 1 капсуле в день во время еды	

Содержание активных веществ в 1 капсуле:	
Витамин Е .....	200 МЕ (134 мг)
<b>(D-альфа-токоферол)</b>	
а также	
<b>D-гамма-, D-дельта-, D-бета-токоферол</b>	
<b>Форма выпуска:</b> капсулы № 100	
<b>Рекомендации по применению:</b> взрослым по 1 капсуле в день во время еды	

\* Среди линии Омега-3 ПНЖК СОЛГАР

\*\* Ликапс – инновационная технология капсулы из гипромеллозы, которая защищает содержимое от окисления

**ООО «СОЛГАР Витамин»**

125167, г. Москва, ул. Викторенко, д. 9, стр. 1, тел.: +7 495 974 71 81

☎ 8 (800) 100 19 09    🌐 [www.solgarvitamin.ru](http://www.solgarvitamin.ru)    📧 SolgarRussia    📺 SolgarRussia



Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ