

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 6 / 2025



Gastroenterology
and Dietetics

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ДИЕТОЛОГИЯ (1)



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы
ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Гастроэнтерология
и диетология»

Елизавета П. Гершман
medalfavit1@mail.ru

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового объекта DOI.
Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств
массовых коммуникаций. Свидетельство
о регистрации средства массовой
информации ПИ № 77-11514
от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России».
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673, 015674,
015675, 014400, 014160, 014824, 015676,
015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 15.04.2025.
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 8 Оптимизация диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: селективные быстрые уреазные тесты и аммонийный дыхательный тест
Н. В. Барышникова, М. Д. Ловчикова, И. И. Шишлова, Л. В. Минаева
- 13 Особенности микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей
С. Н. Котляров, С. В. Шелухина, Е. В. Маркова, М. А. Бутков, А. С. Василевская
- 22 Клинический случай галактоземии I типа у ребенка с компаунд-гетерозиготной мутацией в гене GALT: C.267CG (p.Tyr89Term), C.563A (p.Gln188Arg)
А. В. Дмитриев, Н. В. Федина, Р. А. Гудков, В. И. Петрова, Л. В. Боженова
- 25 Клиническая гетерогенность и некоторые клинико-генетические варианты воспалительных заболеваний кишечника
А. М. Першко, Г. И. Исмаилова
- 29 Пищевые привычки, уровень тревоги и стресса, качество жизни у студентов лечебного факультета НГМУ с гастроинтестинальными симптомами
Ю. В. Макарова, Ю. А. Кулыгина, В. А. Мараховская, А. О. Григорова, Е. В. Гончарук, М. Ф. Осипенко
- 35 Кишечная микробиота как фактор патогенеза пострезекционного синдрома простаты
Д. К. Попков, Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова
- 38 Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и псориаза
Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Е. Н. Деговцов

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальности:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24. Неврология (медицинские науки),
3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1. Гигиена (медицинские науки),
3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Минущкин О. Н., Масловский Л. В., Львова Н. В., Легкова К. С., Гордиенко Е. С., Проценко О. А., Магомедрасулова А. В., Шапошников О. Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. member of RAS, doctor
of medical sciences (habil.),
professor

**'Gastroenterology and Dietetics'
Project Manager**
Elizabeth Gershman
medalfavit1@mail.ru

Promotion and Distribution
Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office. All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 April, 2025.
© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 8 Optimization of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: selective rapid urease tests and ammonium breath test**
N. V. Baryshnikova, M. D. Lovchikova, I. I. Shishlova, L. V. Minaeva
- 13 Features of gut microbiota in diseases of the biliary tract**
S. N. Kotlyarov, S. V. Sheloukhina, E. V. Markova, M. A. Butov, A. S. Vasilevskaya
- 22 A clinical case of galactosemia type I in a child with a compound heterozygous mutation in the gene: C. 267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p.Gln188Arg)**
A. V. Dmitriev, N. V. Fedina, R. A. Gudkov, V. I. Petrova, L. V. Bozhenova
- 25 Clinical heterogeneity and some clinical and genetic variants of inflammatory bowel diseases**
A. M. Pershko, G. I. Ismailova
- 29 Eating habits, anxiety and stress levels, quality of life in students of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University with gastrointestinal symptoms**
Yu. V. Makarova, Yu. A. Kulygina, V. A. Marakhovskaya, A. O. Grigorova, E. V. Goncharuk, M. F. Osipenko
- 35 Intestinal microbiota as a factor in the pathogenesis of post-resection prostate syndrome**
D. K. Popkov, L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova
- 38 Comorbidity of inflammatory bowel diseases and psoriasis**
D. I. Trukhan, I. A. Viktorova, E. N. Degovtsov

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),

- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Lvova N. V., Legkova K. S., Gordienko E. S., Protsenko O. A., Magomedrasulova A. V., Shaposhnikova O. F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Гастроэнтерология и диетология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия «Гастроэнтерология и диетология»

Главный редактор серии «Гастроэнтерология и диетология»

Минушкин Олег Николаевич (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный ГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова», проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремينا Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., заслуженный врач Республики Мордовия, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, директор гастроэнтерологического центра, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ имени Н.П. Огарева»

Лазебник Леонид Борисович (Москва), д.м.н., президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета, проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (Москва), д.м.н., академик Российской академии медико-технических наук, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

Орешко Людмила Саварбековна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осадчук Алексей Михайлович (Москва) д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., член-корр. АН ВШ, акад. ЕА АМН, заслуженный деятель науки Татарстана, председатель Общества гастроэнтерологов Татарстана, гл. гастроэнтеролог Татарстана, гл. редактор журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, профессор ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., doctor of medical sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), professor, Scientific Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n. a. V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), professor, RASCI corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Gastroenterology and Dietetics*), DM Sci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASCI academician, Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Gastroenterology and Dietetics' series

Editor-in-Chief of 'Gastroenterology and Dietetics' series

Minushkin O. N., DM Sci (habil.), prof., vice-president of Russian Gastroenterological Association, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia for Central Federal District, chief gastroenterologist of Main Medical Directorate of President of Russia Administration, head of Therapy and Gastroenterology Dept at Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Alekseenko S. A., DM Sci (habil.), prof., chief gastroenterologist of Far Eastern Federal District, chief gastroenterologist of Khabarovsk Krai, head of Hospital Therapy Dept of Far Eastern State Medical University, head of Clinic of Internal Diseases of Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station of Far Eastern Railway, Khabarovsk, Russia

Bordin D. S., DM Sci (habil.), head of Pathology of Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract Dept at Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, prof. at General Practice (Family Medicine), Internship and Residency Dept of Tver State Medical University, Moscow, Russia

Grigoryeva I. N., DM Sci (habil.), prof. at of Therapy Dept of Centre for Postgraduate Education of Doctors of Faculty of Medicine of Novosibirsk State University, freelance researcher, head of Sector of Biochemical Research in Gastroenterology at Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Eryomina E. Yu., DM Sci (habil.), prof., honored doctor of Mordovian Republic, chief gastroenterologist of Ministry of Health of Mordovian Republic, director of Gastroenterology Centre, head of Propedeutics of Internal Medicine Dept at National Research Mordovian State University n.a. N. P. Ogaryov, Saransk, Russia

Lazebnyk L. B., DM Sci (habil.), prof. at Polyclinic Therapy Dept of Faculty of General Medicine at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, member of presidium of National Medical Chamber, Member of board of Moscow Scientific Society of Physicians, vice-president of Society of Gerontologists, Moscow, Russia

Livzan M. F., DM Sci (habil.), prof., chief gastroenterologist of Omsk Region, head of Faculty Therapy at Dept of Faculty of Medicine, vice-rector for Research in Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Maksimov V. A., DM Sci (habil.), acad. of Russian Academy of Medical and Technical Sciences, honored doctor of Russia, honored scientist of Russia, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, prof. at Nutritional Medicine and Nutriology Dept in Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Oreshko L. S., DM Sci (habil.), prof. at Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology Dept named after S. M. Ryss of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Osadchuk A. M., DM Sci (habil.), prof. at Gastroenterology Dept of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Osipenko M. F., DM Sci (habil.), prof., MD of highest category, chief therapist and chief gastroenterologist of Novosibirsk City, head of Propedeutics of Internal Diseases Dept, scientific secretary, member of Central Methodological Commission for Therapy of Faculty of Medicine, head of Science, Innovation and Informatization Dept, member of Problem Commission on Internal Medicine, member of Dissertation Council on Internal Medicine at Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Saifutdinov R. G., DM Sci (habil.), prof., corr. member at AN VSh, acad. at EA AMS, honored scientist of Tatarstan, chairman of Society of Gastroenterologists of Tatarstan, chief gastroenterologist of Tatarstan, editor-in-chief of 'The Diary of Kazan Medical School', head of Therapy Dept in Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Skvortsov V. V., DM Sci (habil.), associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tkachenko E. I., DM Sci (habil.), prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (SSGR), Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, professor at Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Оптимизация диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: селективные быстрые уреазные тесты и аммонийный дыхательный тест

Н. В. Барышникова^{1,2,3}, М. Д. Ловчикова⁴, И. И. Шишлова^{5,6}, Л. В. Минаева⁷

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁴ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 4», Сургут, Россия

⁵ ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия

⁶ ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Астрахань, Россия

⁷ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Вопросы оптимизации ведения пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, остаются актуальными в клинической терапии и гастроэнтерологии вот уже в течение многих лет. Это связано как с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* в России: в зависимости от региона она составляет 35–60%, так и с потенциальной канцерогенностью микроорганизма в отношении развития рака желудка. Согласно клиническим рекомендациям, при проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в качестве метода первичной диагностики инфекции могут быть рекомендованы быстрый уреазный тест со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка или гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, в качестве неинвазивной диагностики рекомендуются ¹³C-уреазный дыхательный тест или определение антигена микроорганизма в кале. Актуальным является использование быстрых уреазных тестов, обладающих селективностью в отношении *H. pylori*, не реагирующих на изменение pH и на уреазу других уреазопроductентов. Для неинвазивной диагностики можно рассматривать и альтернативные варианты верификации возбудителя, например, аммонийный дыхательный тест, когда определяется не уровень CO₂ в выдыхаемом воздухе, а второй метаболит гидролиза мочевины – аммиак.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*, селективные быстрые уреазные тесты, аммиак, аммонийный дыхательный тест, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: selective rapid urease tests and ammonium breath test

N. V. Baryshnikova^{1,2,3}, M. D. Lovchikova⁴, I. I. Shishlova^{5,6}, L. V. Minaeva⁷

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁴ Surgut City Clinical Polyclinic No. 4, Surgut, Russia

⁵ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

⁶ Private healthcare institution "Medical and sanitary unit", Astrakhan, Russia

⁷ Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The issues of optimizing the management of patients infected with *Helicobacter pylori* have remained relevant in clinical therapy and gastroenterology for many years. This is due both to the high prevalence of *H. pylori* infection in Russia: depending on the region, it is 35–60%, and to the potential carcinogenicity of the microorganism in relation to the development of gastric cancer. According to clinical recommendations, when conducting an endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract, a rapid urease test with biopsy samples from the antrum and body of the stomach or histological examination of biopsies of the gastric mucosa may be recommended as a method of primary diagnosis of infection, and a ¹³C-urease breath test or determination of the antigen of a microorganism in feces is recommended as a non-invasive diagnostic. The use of rapid urease tests with selectivity for *H. pylori*, which do not respond to pH changes and to the urease of other urease producers. For non-invasive diagnostics, alternative ways of verifying the microbe can also be considered, for example, an ammonium breath test, when the level of CO₂ in the exhaled air is not determined, but the second metabolite of urea hydrolysis – ammonia.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*, selective rapid urease tests, ammonia, ammonium breath test, diagnostics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вопросы оптимизации ведения пациентов с диспепсией крайне актуальны в клинической терапии и гастроэнтерологии. Важным этиологическим фактором развития диспепсии является бактерия *Helicobacter pylori*. Распространенность инфекции *H. pylori* в России в зависимости от региона составляет 35–60% [1, 2]. Следовательно, важно верифицировать патоген для своевременного назначения эрадикационной терапии.

Большинству взрослых пациентов с диспепсией при первичной диагностике причины возникновения жалоб проводится эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно клиническим рекомендациям, для верификации *H. pylori* в этих случаях рекомендуется использование быстрых уреазных тестов [3]. Необходимо выбирать тесты с высокими показателями чувствительности и специфичности, а также обладающие селективностью в отношении *H. pylori*, не реагирующие на изменение pH и на уреазу других уреазопродукторов. Также при проведении эндоскопии верхних отделов ЖКТ возможно взятие биоптатов для гистологического исследования, которое проводится для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка, и молекулярно-генетического исследования, которое является не только дополнительным способом верификации инфекции, но и альтернативой бактериологическому исследованию для определения резистентности микроба к антибиотикам (детекция генов, кодирующих мутации, сопряженные с резистентностью микроорганизма) [4]. Из методов неинвазивной диагностики *H. pylori* предпочтение отдается ¹³C-уреазному дыхательному тесту (¹³C-УДТ) и определению антигена микроорганизма в кале. Однако следует рассматривать и альтернативные варианты неинвазивной диагностики возбудителя, например, аммонийный дыхательный тест, когда определяется не уровень CO₂ в выдыхаемом воздухе, а второй метаболит гидролиза мочевины – аммиак.

Быстрые уреазные тесты

В основе быстрых уреазных тестов лежит принцип определения уреазной активности *H. pylori*, а именно – изменение pH биоптата в сторону щелочной реакции под воздействием аммиака, образующегося в процессе реакции расщепления мочевины уреазой *H. pylori*.

Быстрые уреазные тесты делятся на холодные сухие тесты, жидкие тесты и гелеобразные тесты-слайды. Жидкие (UFT300, EndoscHp) или гелеобразные тесты (CLO-test, HpFast, БИОНИТ Экспресс-тест) требуют более длительного времени для анализа результатов (30 минут – 24 часа). Также существуют тесты на основе бумаги (Геликобактер тест, индикаторная бумага, Инновационный исследовательский институт, PyloriTek) с аналогичным принципом действия.

Появление сухих тестов позволило снизить время на анализ до нескольких минут. В России широко используется тест-система «Хелпил» (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики»). При взаимодействии биоптата с поверхностью теста в случае положительного результата в течение трех минут происходит изменение цвета тестовой

бумаги с желтого на синий. Из всех возможных уреазопродукторов именно *H. pylori* обладает такой уреазной активностью, которая за столь короткое время приводит к изменению цвета индикаторного диска, поэтому если его цвет начинает изменяться после трех минут с момента размещения биоптата на диске, то результат считается отрицательным.

Все выше перечисленные тест-системы реагируют только на повышение pH, что может приводить к ложноположительным результатам. Однако изменение реакции в сторону щелочной может происходить не только в связи с ферментативной активностью *H. pylori*, а также по ряду других причин:

1. Физиологические: на фоне различных факторов pH желудочного эпителия может варьировать от 6,0 до 7,2. При этом бромтимоловый синий, использующийся в быстрых уреазных тестах, реагирует на повышение pH начиная с 6,5 [5, 6].
2. Загрязнение биоптата посторонними щелочными агентами: желчью [7, 8] (при дуодено-гастральном рефлюксе); кровью [8–10] (при подкравливании биоптата, кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта); продуктами реакции аутолиза клеток тканей желудка; лидокаином, используемым для местной анестезии при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС).
3. Ферментативная активность других уреазопозитивных микроорганизмов (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. heilmannii*, *P. vulgaris*, *Ureaplasma urealyticum*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Streptococcus*, грибы *Candida*) при условии присутствия их в достаточном количестве в биоптате и при экспозиции более 24 часов. Необходимо также учитывать, что присутствие данных микроорганизмов возможно при условии сниженной кислотности желудочного содержимого, в связи с чем необходимо учитывать данные pH-метрии. Также необходимо помнить, что при атрофических изменениях в слизистой оболочке желудка закономерно увеличение частоты ложноположительных результатов [11, 12].

Данные аспекты были учтены при создании селективных сухих тестов с механическим разделением ферментативного и индикаторного слоев: Pylo Plus, США, HelicotecUT Plus, Тайвань, Тест Pronto-Dry, Франция, а также российские высокоэффективные разработки – тесты AMA RUT Pro и AMA RUT Expert Россия, ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики»), для которых чувствительность – 98–99%, специфичность – 99–100% [13–15].

При использовании данных тестов образец помещается на первый, ферментативный слой, пропитанный мочевиной. При наличии *H. pylori* в образце происходит гидролиз мочевины уреазой, и образовавшийся аммиак проникает через специальную селективную мембрану в слой, пропитанный индикаторным составом. Таким образом, биоптат напрямую не контактирует с индикатором,



А



Б

Рисунок 1. Селективные уреазные тесты AMA RUT Pro (А) и AMA RUT Expert (Б) с примером *H. pylori*-положительного результата



Рисунок 2. Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М

что обеспечивает отсутствие реакции на щелочные агенты, кровь, желудочное содержимое. По этой причине конструкция селективных уреазных тестов исключает влияние pH исследуемого образца, а также обеспечивает определение уреазной активности именно *H. pylori* [16–18]. Исследования Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера подтвердили отсутствие реакции на другие уреазопроductы при использовании AMA RUT [19].

Интерпретация теста отличается быстротой и простотой. При применении теста AMA RUT Pro оценка результата производится через 5 минут, AMA RUT Expert – через 14 минут. При появлении красного или малинового окрашивания на чувствительном элементе тест считается положительным (рис. 1).

Для получения точного и верного результата необходимо четко соблюдать протокол проведения теста: 1) открыть защитную пленку (не тянуть сильно, чтобы ее не оторвать); 2) поместить биоптат на белый чувствительный элемент, а не за его пределы; 3) аккуратно пригладить защитную пленку пальцем по периметру изделия; 4) зафиксировать пленку по линии выреза (фиксация необходима для сохранения продуктов реакции в ячейке экспресс-теста); 5) оценить результат исследования с обратной стороны в установленные сроки (через 5–14 минут в зависимости от теста).

К несомненному преимуществу этих тестов относится также возможность транспортировки и использования биоптатов для других исследований [16].

Аммонийный дыхательный тест

В качестве альтернативы 13С-УДТ может быть предложен другой вариант нагрузочного дыхательного теста, который определяет не CO₂ в выдыхаемом воздухе, а второй метаболит гидролиза мочевины – аммиак (тест-система «ХЕЛИК», ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», Санкт-Петербург, Россия). Преимуществами этого теста являются простота калибровки и проведения теста, быстрое получение результата, отсутствие необходимости приема адьюванта, отсутствие необходимости транспортировки проб [20]. Важным является то, что атрофический гастрит не является противопоказанием к проведению данного теста и никак не влияет на его точность. Тест-система «ХЕЛИК» имеет высокие показатели чувствительности и специфичности (95 и 92 % соответственно [21]), отработанную, единую процедуру тестирования с удобной системой отбора проб. Многолетнее использование теста в лечебных учреждениях, как в России, так и за рубежом [22–25], говорит о доверии врачей и медицинского персонала к этому методу, а высокие чувствительность и специфичность – о том, что это доверие заслуженно и оправданно.

Аппарат для проведения данного теста называется «Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М» (рис. 2) [26].

Этот аппарат содержит цифровую USB-камеру для считывания и фиксации результата, блок управления с микроконтроллером, необходимым для автоматизации процесса считывания результата и его обработки.

Программное управление, использующееся при выполнении теста, позволяет свести к минимуму операторскую ошибку. Устройство защищено Патентом на полезную модель и зарегистрировано в России (Регистрационное удостоверение № РЗН 2015/2536).

Методика проведения тестирования проста и основана на принципе нагрузочных тестов (рис. 3).

Визуализация результатов обследования с использованием аммонийного дыхательного теста представлена на рисунке 4.

При изучении эффективности аммонийного дыхательного теста ХЕЛИК® («Ассоциация Медицины и Аналитики», Санкт-Петербург, Россия) проводится сравнительная оценка результатов метода с другими методами, доказавшими ранее свою высокую эффективность. Эталонным методом верификации микроорганизма часто выступает гистологический анализ нескольких биоптатов слизистой оболочки тела желудка и антрального отдела желудка, взятых во время проведения фиброгастроудоденоскопии. Во избежание получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов пациентам рекомендуется как минимум за две недели до проведения обследования не принимать препараты, способные повлиять на *H. pylori* и его функциональные свойства (ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута, антациды), медицинскому персоналу рекомендуется тщательно соблюдать методику проведения теста, как указано в документации от производителя.

Результаты сравнительного анализа совпадения данных аммонийного дыхательного теста и гистологического исследования схожи в исследованиях различных независимых авторов как в России, так и в других странах [27–29]. Так, по результатам работы ученых из Белоруссии, совпадение данных аммонийного дыхательного теста и гистологического исследования имело место в 91,3 % случаев (184 пациента), по результатам исследователей из Азербайджана – в 92,4 % случаев (44 пациента), по данным, полученных в Перу, –

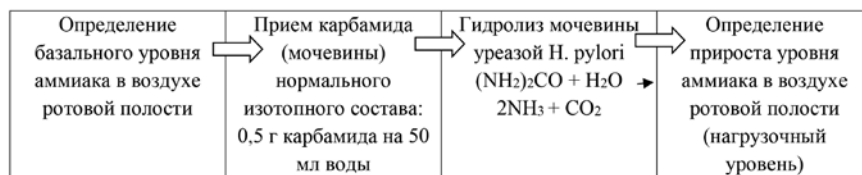


Рисунок 3. Методика проведения аммиачного дыхательного теста с помощью аппарата «Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М»

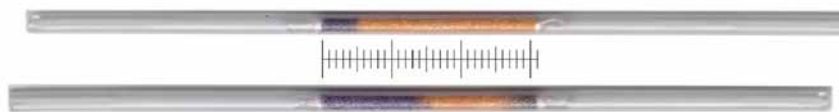


Рисунок 4. Изменение цвета индикаторной трубки у *Helicobacter pylori* (+) пациента (аммиачный дыхательный тест – «Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М»)

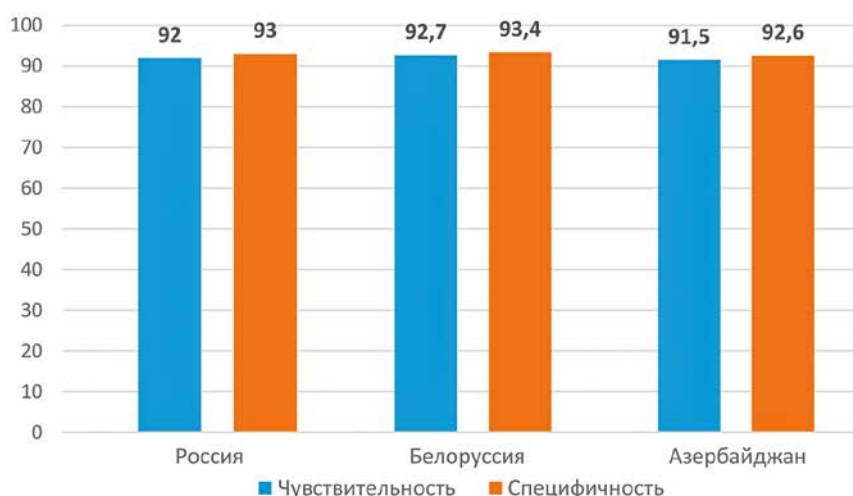


Рисунок 5. Чувствительность и специфичность аммонийного дыхательного теста по данным разных независимых исследований

90,2 % [23, 30, 31]. Также во всех этих исследованиях была проведена оценка чувствительности и специфичности аммиачного дыхательного теста (рис. 5).

Заключение

Использование высокоэффективных методов инвазивной диагностики (селективных быстрых уреазных тестов) и неинвазивной диагностики (аммонийный дыхательный тест) позволяет точно установить наличие или отсутствие инфекции *H. pylori* и может быть рекомендовано как для первичной диагностики, так и для оценки эффективности эрадикационной терапии.

Список литературы / References

1. R. Plavnik, V. Nevmerzhiyskiy, I. Voinovan, Y. Embutniex, M. Abdulova, E. Kondratieva, D. Bordin The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Russia. *Helicobacter*. 2018; (23): 24.
2. N. V. Bakulina, V. I. Simanenko, I. G. Bakulin, T. A. Ilchishina Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among physicians in the Russian Federation. *Helicobacter*. 2018; (23): 5.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Кляритская И.А., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Ульянов А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (6): 72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>
4. Ivashkin V. T., Lapina T. L., Maev I. V., Drapkina O. M., Kozlov R. S., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Abdulkhakov S. R., Alekseeva O. P., Alekseenko S. A., Andreev D. N., Bordin D. S., Dekhnich N. N., Klyaritskaya I. L., Korochanskaya N. V., Osipenko M. F., Poluektova E. A., Sarsenbaeva A. S., Simanenko V. I., Tkachev A. V., Ulyanin A. I., Khlynov I. B., Tsukanov V. V. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Scientific Community for the Promotion of Clinical Study of the Human Microbiome, the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, and the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for the diagnosis and treatment of *H. pylori* in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2022; 32 (6): 72–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.

4. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. и соавт. Молекулярно-генетическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* как основа для оптимизации показаний к эрадикационной терапии. Клинико-лабораторный консилиум. 2006; (10–11): 28–35. Baryshnikova N. V., Tkachenko E. I., Uspensky Yu. P. et al. Molecular genetic diagnostics of *Helicobacter pylori* infection as a basis for optimizing indications for eradication therapy. Clinical and laboratory consultation. 2006; (10–11): 28–35. [In Russ.].
5. Bahari H. M., Ross I. N., Tumberg L. A. Demonstration of a pH gradient across the mucus layer on the surface of human gastric mucosa in vitro. Gut. 1982; 23 (6): 513–516. doi.org/10.1136/gut.23.6.513 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1419716.
6. Comelia Schade, Gunnar Flemström, Lena Holm. Hydrogen ion concentration in the mucus layer on top of acid-stimulated and -inhibited rat gastric mucosa. Gastroenterology. 1994; 107 (1): 180–188. doi.org/10.1016/0016-5085 (94) 90075-2
7. Midolo P., Marshall B. J. Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Urease Tests. Gastroenterology Clinics of North America. 2000; 29 (4): 871–878.
8. Champion G. et al. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. Gastroenterology. 1994; 107 (3): 747–754. doi.org/10.1016/0016-5085 (94) 90123-6 https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(94)90123-6/pdf
9. Hopkins E. Sharma S. Physiology, acid base balance. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/
10. Castro Fernández M., Sánchez Muñoz D., García Díaz E., Galán Jurado MV, Rodríguez Alonso C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using urease rapid test in patients with bleeding duodenal ulcer: influence of endoscopic signs and simultaneous corporal and antral biopsies. Rev Esp Enferm Dig. 2004 Sep; 96 (9): 599–602; 602–5. English, Spanish. DOI: 10.4321/s1130-01082004000900002. PMID: 15506903.
11. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls United European Gastroenterol J. 2015 Oct; 3(5): 429–431. doi: 10.1177/2050640615600968.
12. Опыт сравнения использования быстрых уреазных тестов в диагностике *Helicobacter pylori* при эндоскопическом исследовании / Е. Ю. Калинин, В. Н. Скиба, М. Ф. Бамлюэк [и др.]. Научные вести. 2019; 10 (15): 66–76. – EDN JHRHKM. Experience of comparing the use of rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* during endoscopic examination / E. Yu. Kalinina, V. N. Skiba, M. F. Balluzek [et al.]. Scientific News. 2019; 10 (15): 66–76. [In Russ.]. – EDN JHRHKM.
13. Test strip for *H. pylori* detection // World International Property Organization International Publication Number WO 2012/054545 A1. 2012. / Gulf Coast Medical, Inc.
14. Urease test for detecting *Helicobacter pylori* bacteria // World International Property Organization International Publication Number WO 2011/112106 A2. 2011 / Stanislaw Kafel.
15. Test strip for detecting gastric problems and detecting method thereof // United States Patent № US2010/0028937 A1. 2010 / Liu et al.
16. Инструкция по применению. Экспресс-тест AMA RUT для качественного определения уреазы *Helicobacter pylori* хромогенным методом in vitro по ТУ 20.59.52-008-59483502-2017. 2019. [In Russ.]. Instructions for use. Rapid test AMA RUT for qualitative determination of *Helicobacter pylori* urease by the chromogenic method in vitro according to TU 20.59.52-008-59483502-2017. 2019. [In Russ.].
17. Test Strip for *H. pylori* detection. WO2012054545A1; US2012094371A1. 2012. Behar Morris. https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/045934470/publication/WO2012054545A1?q=WO%202012054545.
18. «Test device and kit for detecting *helicobacter pylori*». 2016. Retrieved July 5, 2019.
19. Санкт-Петербургский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия. Протокол исследования № 6/2, 2017 г. Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2. 2017. [In Russ.].
20. Быков А. С., Быков С. Э., Барышникова Н. В., Гинак А. И. Модель транспорта аммиака из желудка в ротовую полость при гидролизе карбамида в присутствии гастральной уреазы. Практическая медицина. Гастроэнтерология. 2014; 1 (77): 133–137. Bykov A. S., Bykov S. E., Baryshnikova N. V., Ginak A. I. Model of ammonia transport from the stomach to the oral cavity during urea hydrolysis in the presence of gastric urease. Practical medicine. Gastroenterology. 2014; 1 (77): 133–137. [In Russ.].
21. Дмитриенко М. А., Гинак А. И. Аммиак как газообразный биомаркер инфекции *Helicobacter pylori*. Известия СПбГТИ (ТУ). 2016; 3: 56–63. Dmitrienko M. A., Ginak A. I. Ammonia as a gaseous biomarker of *Helicobacter pylori* infection. Izvestiya SPbGTI (TU). 2016; 3: 56–63. [In Russ.].
22. Барышникова Н. В. Эффективность неинвазивного аммиачного теста в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с диспепсией. Врач. 2020; (10): 54–59. [In Russ.]. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-10 Baryshnikova N. V. Efficiency of a non-invasive ammonia test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. Doctor. 2020; (10): 54–59 https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-10
23. Baryshnikova N. V., Rustamov M. N., Abbasov M. K., L. M. Rustamova Comparative results of non-invasive ammonium test and histological method in diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2017; 22, Suppl: 22–23.
24. Daino DF, Soifer L, Pedestá J, Rome J. Prueba piloto para la detección de *Helicobacter pylori* con test de amoníaco en aire espirado [Pilot test for *Helicobacter pylori* detection with ammonia breath test]. Acta Gastroenterol Latinoam. 2015; 45 (1): 12–7. Spanish. PMID: 26076508.
25. Kearney D. J., Hubbard T., Putnam D. Breath ammonia measurement in *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci. 2002; 47 (11): 2523–30. DOI: 10.1023/a:1020568227868.
26. Dmitrienko M. A., Dmitrienko V. S., Kornienko E. A., Parolova N. I., Colomina E. O., Aronov E. B. Basic biochemical and clinical aspects of noninvasive tests *Helicobacter pylori*. Eksp Klin Gastroenterol. 2016; (8): 75–81.
27. Ахметшина Э. И., Гибадуллин Г. Н. Прибор для выявления хеликобактер пилори-тест-система Хелик®-Скан. Автоматика и электронное приборостроение (АЭП-2017). 2017. С. 87–89. Akhmetshina E. I., Gibadullina G. N. Device for detecting *Helicobacter pylori* – test system Helik®-Scan. Automation and electronic instrument making (AEP-2017). 2017. P. 87–89. [In Russ.].
28. Дорофеева С. Г., Шелухина А. Н., Конопля Е. Н., Мансимова О. В., Лесная Н. П. Анализ использования теста «Хелик» для коррекции лечения язвенной болезни. Тверской медицинский журнал. 2016; (6): 124–127. Dorofeeva S. G., Sheloukhina A. N., Konoplya E. N., Mansimova O. V., Lesnaya N. P. Analysis of the use of the Helik test to correct the treatment of peptic ulcer disease. Tver Medical Journal. 2016; (6): 124–127. [In Russ.].
29. Лазебник Л. Б., Рустамов М. Н. Использование неинвазивного дыхательного ХЕ/МК-теста в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. ЭИГК. 2013; (10). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-neinvazivnogo-dyhatelnogo-helik-testa-v-diagnostike-infektsii-helicobacterpylori (дата обращения: 19.05.2020). Lazebnik L. B., Rustamov M. N. Use of the non-invasive breath HELIC test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. EICG. 2013; (10). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-neinvazivnogo-dyhatelnogo-helik-testa-v-diagnostike-infektsii-helicobacterpylori (date of access: 19.05.2020).
30. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Аммиачный тест в диагностике *Helicobacter pylori*: анализ эффективности. Медицинский алфавит. 2019; 3 (20), (395): 41–45. Uspensky Yu. P., Baryshnikova N. V. Ammonia test in the diagnosis of *Helicobacter pylori*: analysis of efficiency. Medical alphabet. 2019; 3(20), (395): 41–45. [In Russ.].
31. Magaly J., Torres V., Menacho V. Breathing test validation study.

Статья поступила / Received 11.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 23.03.2025
Принята в печать / Accepted 13.04.2025

Сведения об авторах

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии¹, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии³.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7429-0336
Ловчикова Марина Дмитриевна, врач-гастроэнтеролог⁴.
E-mail: rozmd@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-5997-4096
Шишлова Ирина Игоревна, врач-гастроэнтеролог^{5,6}.
E-mail: freilain.kochina@yandex.ru. ORCID: 0009-0005-6776-935
Минаева Любовь Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики⁷. ORCID: 0000-0001-8049-7341

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
⁴БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 4», Сургут, Россия
⁵ГБУЗ Астраханской области «Александр-Маринская областная клиническая больница», Астрахань, Россия
⁶ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Астрахань, Россия
⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Барышникова Н.В., Ловчикова М.Д., Шишлова И.И., Минаева Л.В. Оптимизация диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: селективные быстрые уреазные тесты и аммонийный дыхательный тест. Медицинский алфавит. 2025; (6): 8–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-8-12

About authors

Baryshnikova Natalia V., PhD Med, associate professor, junior researcher at Laboratory of Medical and Social Problems of Pediatrics¹, associate professor at Dept of Internal Medicine, Faculty of Dentistry², researcher at Laboratory of Molecular Microbiology³. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7429-0336
Lovchikova Marina D., gastroenterologist⁴. E-mail: rozmd@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-5997-4096
Shishlova Irina I., gastroenterologist^{5,6}. E-mail: freilain.kochina@yandex.ru. ORCID: 0009-0005-6776-935
Minaeva Lyubov V., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics⁷. ORCID: 0000-0001-8049-7341

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia
²Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia
³Institute of Experimental Medicine, St-Petersburg, Russia
⁴Surgut City Clinical Polyclinic No. 4, Surgut, Russia
⁵Alexander-Marinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia
⁶Private healthcare institution "Medical and Sanitary Unit", Astrakhan, Russia
⁷Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

For citation: Baryshnikova N. V., Lovchikova M. D., Shishlova I. I., Minaeva L. V. Optimization of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: selective rapid urease tests and ammonium breath test. Medical alphabet. 2025; (6): 8–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-8-12



Особенности микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей

С. Н. Котляров, С. В. Шелухина, Е. В. Маркова, М. А. Бутов, А. С. Василевская

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Состав, метаболическая и иммунная активность микробиоты кишечника важны для нормального функционирования не только кишечника, но и других органов и систем.

Материалы и методы. В настоящем обзоре проанализированы литературные данные о взаимосвязи микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей.

Результаты и заключение. Изменения микробиоты кишечника могут вызывать не только изменения в системе органов пищеварения, но и влиять на состояние организма в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника, заболевания желчевыводящих путей, иммунная система, метаболизм.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of gut microbiota in diseases of the biliary tract

S. N. Kotlyarov, S. V. Sheloukhina, E. V. Markova, M. A. Butov, A. S. Vasilevskaya

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. The composition, metabolic and immune activity of the gut microbiota are important for the normal functioning not only of the intestine, but also of other organs and systems.

Materials and methods. The present review analysed the literature data on the relationship of gut microbiota in biliary tract diseases.

Results and conclusion. Changes in gut microbiota can cause not only changes in the system of digestive organs, but also affect the state of the organism as a whole.

KEYWORDS: gut microbiota, biliary tract diseases, immune system, metabolism.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Изучение микробиоты человеческого организма имеет долгую и сложную историю, на протяжении которой мнения ученых о роли микробиома в жизнедеятельности организма существенно расходились. Нобелевский лауреат И. И. Мечников, описавший фагоцитоз, не только не считал микробиоту полезной, но и писал о ее негативном влиянии на жизнедеятельность организма, об участии в патогенезе инфекционных заболеваний и старении. Дальнейшие исследования доказали несостоятельность этого утверждения [1–4].

Согласно современным научным данным, микробиота рассматривается как самостоятельный, состоящий из множества клеток дополнительный орган, участвующий в гомеостазе, то есть поддержании динамического постоянства внутренней среды организма, обеспечивающий сбалансированную работу всех органов и систем, включая иммунную систему [5–7]. Предполагается, что общее количество микроорганизмов, обитающих в различных частях тела человека, достигает 10^{15} , что на 2 порядка больше, чем клеток самого человеческого организма [8–10]. В нормальных условиях масса микробиоты составляет примерно 5–6% от массы тела, большая часть находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), меньшее количество – в дыхательных путях, мочеполовой системе и на коже человека. Толстая кишка является домом для более чем 1000 видов микроорганизмов [11]. Более того, общее

количество генов микробиоты кишечника (совокупность бактерий, вирусов, грибов и простейших, населяющих полости и покровы человека) составляет около 10^6 , что значительно превышает количество генов человека. По данным различных литературных источников, нормальная микробиота кишечника представлена примерно 1800 родами и 15000–36000 видами бактерий [12]. Около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии, вырабатываемой организмом, используются для питания микробиоты [7, 13, 14].

Подавляющее большинство микроорганизмов, составляющих микробиоту, – бактерии, в то время как вирусы и простейшие представлены гораздо меньшим числом видов. Вся эта совокупность многочисленных сообществ микроорганизмов характеризуется определенным постоянством видового состава и занимает определенный биотоп, т.е. особое место обитания в организме человека. В норме свободными от микроорганизмов остаются внутренние органы, головной и спинной мозг, легочные альвеолы, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки и мочеточники. На всех открытых поверхностях и в полостях формируется микробиота, характерная для каждого конкретного биотопа. Выделяют биотопы кожи, слизистых оболочек, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы [2, 15, 16].

Таким образом, микробиота кишечника, представленная значительным количеством микроорганизмов, вызывает значительный клинический и исследовательский интерес [13, 17].

Структура, биологическое и клиническое значение микробиоты кишечника

Микробиота ЖКТ является наиболее представительной по качественному и количественному составу [7]. Известно, что плотность бактерий неуклонно возрастает от тонкой кишки к толстой. Микробиота кишечника состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостной и мукозальной микробиоты. Микробиота слизистой оболочки представлена тесно связанными колониями бактерий и продуцируемыми ими метаболитами, с одной стороны, и эпителиальными клетками, включая бокаловидные клетки и их муцин, фибробласты и иммунные клетки – с другой. Просветная микробиота находится в просвете ЖКТ, не взаимодействует со слизистой оболочкой, более изменчива и зависит от потребления пищевых волокон. Кроме того, нормальная микробиота толстой кишки состоит из облигатной, факультативной и транзиторной флоры. Облигатная флора (постоянная) содержит *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Peptostreptococcus* и *Propionibacterium*. Факультативная (непостоянная) микробиота включает *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, дрожжеподобные грибы. Переходная (эпизодическая) микробиота может включать *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida*, патогенные *Enterobacterium* [2, 10, 11, 18–20].

В полости рта доминирующее положение среди бактерий занимают *Streptococcus* – до 60 % всей микробиоты ротоглотки. Также часто встречаются бактероиды, актинобактерии, фузобактерии. Здесь также обитают лептоспир, боррелии и трепонемы, микоплазмы, грибы рода *Candida* и различные простейшие [20–23].

В желудке здорового человека микроорганизмы практически отсутствуют, что обусловлено действием желудочного сока с низким значением pH, губительным для многих микроорганизмов. Микробиота желудка может быть представлена небольшим количеством *Lactobacillus* и грамотрицательных бактерий. Следует отметить, что некоторые виды (например, *Helicobacter pylori*) приспособлены к обитанию на слизистой оболочке желудка, но общее количество микроорганизмов обычно не превышает 10^3 бактерий в 1 мл содержимого [24–26].

Верхние отделы тонкой кишки относительно свободны от бактерий из-за неблагоприятного влияния щелочного pH и пищеварительных ферментов. Тем не менее здесь можно обнаружить *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В содержимом тощей кишки здоровых людей может содержаться до 10^5 /мл микробных клеток. Состав становится более разнообразным: появляются стрептококки, стафилококки, грамположительные аэробные бактерии и грибы. По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 /мл, в основном за счет энтерококков, кишечной палочки, бактерий рода *Bacteroides* и анаэробных бактерий [27, 28].

Наибольшая плотность бактериальных клеток наблюдается в толстой кишке, что обусловлено медленным транзитом содержимого и недостатком кислорода в этом отделе кишечника. Количество микроорганизмов может достигать

10^{12} в 1 г кала, около 95 % из них – анаэробы. Для нормального функционирования в условиях здорового организма состав микробиоты должен быть постоянным [18, 29, 30].

Факторы, способствующие постоянству микробиоты кишечника [31, 32]:

- Нормальная перистальтика тонкой кишки: обеспечивается мигрирующим двигательным комплексом фазы III, который способствует сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в течение межпищеварительного периода и обеспечивает перемещение содержимого из тонкой кишки в толстую.
- Эпителиальная герметичность: эпителий, выстилающий кишечник, выполняет функцию барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма благодаря наличию плотных контактов (*zonula occludens*) между эпителиальными клетками, которые препятствуют проникновению мельчайших молекул из просвета кишечника.
- Иммунитет слизистой оболочки: основан на выработке плазматическими клетками иммуноглобулина (Ig) A, который преобладает во всех секретах и внутренней пластинке слизистой оболочки ЖКТ, где присутствуют плазматические клетки, вырабатывающие Ig других классов.
- Секретция пищеварительных соков: секретция соляной кислоты является основным защитным фактором против колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными микробами. Низкое значение pH неприемлемо для большинства микроорганизмов, поэтому при ахлоргидрии повышается риск инфекций, вызванных патогенными микробами.
- Сохранение функции илеоцекального клапана: недостаточность илеоцекального клапана приводит к колонизации подвздошной кишки микроорганизмами из толстой кишки, что способствует развитию бактериального избыточного роста тонкого кишечника (SIBO).

Трудно недооценить значение микробиома в поддержании взаимосвязанного правильного функционирования всей кишечной трубки, что связано с многочисленными известными функциями микробиоты кишечника (*рис. 1*) [1, 33, 34].

Желчные кислоты играют важнейшую роль в сложном взаимодействии между организмом человека и микробиотой кишечника, влияя как на микробный состав, так и на физиологию кишечника. Желчные кислоты могут существенно изменять микробиоту кишечника, нарушая целостность бактериальных мембран, что может привести к изменениям в структуре микробного сообщества. Эта антимикробная активность особенно заметна в рационе с высоким содержанием жиров, где повышенное выделение желчи может привести к значительным изменениям в микробиоте кишечника. Желчные кислоты действуют как сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами, такими как FXR и TGR 5, которые регулируют различные метаболические процессы, включая метаболизм липидов и глюкозы, а также иммунные реакции. С другой стороны, микробиота кишечника преобразует желчные кислоты во вторичные желчные кислоты посредством реакций деконъюгации и дегидроксилирования, что может дополнительно влиять на микробный состав.

Защитная функция. Ее суть заключается в реализации колонизационной резистентности, т. е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности являются: конкуренция за питательные вещества, рецепторы адгезии, а также продукция бактериоцидных веществ, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [35, 36].

Пищеварительная функция. Белки, жиры, углеводы, не расщепленные в тонком кишечнике под воздействием нормальной микробиоты толстого кишечника, подвергаются ферментативному расщеплению. Некоторые поступающие в организм пищевые вещества могут быть метаболизированы только микробиотой кишечника из-за отсутствия выработки соответствующих ферментов в организме (например, неперевариваемая клетчатка) [27]. Под влиянием ферментов нормальной микробиоты в подвздошной кишке происходит деконъюгация желчных кислот и превращение первичных желчных кислот во вторичные, 90 % которых подвергаются реабсорбции и повторно участвуют в пищеварении [37].

Моторная функция. Микробиота участвует в регуляции моторики кишечника, синтезируя оксид азота (NO) из аргинина под действием NOS (NO-синтазы). NO проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата и расслаблению мышц. В проксимальном отделе толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы кишечных эндокринных L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. В дистальных отделах они стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток, вырабатывающих гистамин, который, воздействуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное увеличение моторики [38, 39].

Абсорбционная функция. Микробиота вносит вклад в абсорбционную функцию, улучшая всасывание воды через Na⁺/H⁺-обменники – группу интегральных мембранных белков, экспрессирующихся на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника. Там же расположены и Cl⁻/HCO₃⁻-обменники [40].

Детоксикация и антиканцерогенная функция. Предполагается, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска развития колоректального рака. Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза – клеточной смерти, которая характеризуется активацией нелизосомальных эндогенных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на мелкие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию эпителиальных клеток толстой кишки, но повышает их дифференцировку. Известно также, что недостаточное поступление витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты в колоноциты связано с увеличением заболеваемости колоректальным раком среди населения. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, к колоректальному раку [41, 42].

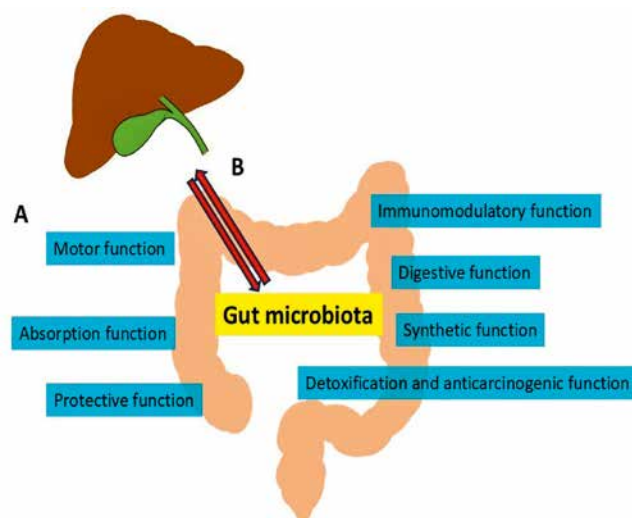


Рисунок 1. Функции микробиоты кишечника (А) и связь желчи с микробиотой кишечника (Б)

Синтетическая функция. Микробиота кишечника обеспечивает синтез многих жизненно важных веществ: витаминов группы В (B₁, B₂, B₆, B₁₂), витаминов С, К, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты [37, 43–45]. Микробные клетки метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку, в копростанол. Образующиеся в результате ферментации ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частности, доказано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – ингибирует. В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород и вода. Продукты метаболизма *Lactobacillus* и *Bacteroides*, такие как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание pH внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, что подавляет рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов в ЖКТ [46, 47].

Иммуномодулирующая функция. Микробиота кишечника участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. При контакте с микроорганизмами через слизистую оболочку в кровоток может проникать определенное количество бактериальных антигенов и продуктов их метаболизма, благодаря чему поддерживается необходимое напряжение врожденной и адаптивной иммунной системы [48, 49].

В литературе достаточно подробно описаны изменения микробиоты кишечника при заболеваниях кишечника, в настоящем обзоре мы хотели бы обратить внимание на изменения, происходящие в ней при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей, различных видах билиарных дисфункций [50].

Функциональные нарушения билиарного тракта и микробиота кишечника

Функциональные нарушения билиарного тракта – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторной и тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров билиарной системы (в основном сфинктера Одди) [51, 52]. Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди различают по локализации. Сфинктер Одди – это фиброзно-мышечная

структура, окружающая концевые отделы общего желчного и главного панкреатического протоков, а также их общий канал в месте прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки [53, 54]. Распространенность функциональных нарушений билиарного тракта по разным оценкам составляет от 12 до 58%. Среди женщин функциональные нарушения билиарного тракта встречаются в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин. Первичные функциональные нарушения регистрируются почти в полтора раза реже, чем вторичные [55, 56].

Первичные функциональные расстройства билиарного тракта определяются как комплекс клинических симптомов (болевой абдоминальный и диспепсический синдромы), обусловленных моторно-тоническими нарушениями желчного пузыря и сфинктера Одди, при отсутствии признаков органической патологии билиарной системы. Ведущим патогенетическим звеном их развития считается нарушение согласованного функционирования регуляции вегетативной нервной системы [57, 58]. Эти симптомы могут быть постоянными или возникать периодически, как минимум в течение 3 последних месяцев с началом их проявлений не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [59]. Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди в сочетании с органическими, воспалительными изменениями или аномалиями билиарного тракта, а также сопутствующими заболеваниями других органов пищеварения и систем организма классифицируются как вторичные [59, 60].

Вторичные функциональные нарушения желчного пузыря могут наблюдаться при следующих состояниях: желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания желчного пузыря (острый и хронический холецистит), полипоз желчного пузыря, заболевания печени (стеатоз, стеатогепатит, гепатит, цирроз и др.), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь и др.), заболевания поджелудочной железы (хронический панкреатит), заболевания, сопровождающиеся нарушением холестеринового обмена (холестериновый холецистолитиаз, холестероз желчного пузыря), заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона), хирургические вмешательства (резекция желудка и двенадцатиперстной кишки, обширные резекции тонкого кишечника), длительное соблюдение строгой диеты, нерегулярное питание с большими интервалами, эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет), высокий уровень эстрогенов в крови (беременность, прием противозачаточных средств, вторая фаза менструального цикла), длительная терапия миотропными спазмолитиками и соматостатином, системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия) и другие причины [59, 61].

Таким образом, значительный спектр заболеваний различных органов и систем, сопровождающихся нарушением согласованного функционирования сфинктеров билиарной системы и желчного пузыря, оказывает влияние на микробиом. Следует отметить, что выявлено негативное влияние на микробиоту как избыточного, так и недостаточного поступления желчи [62, 63].

Ведущим клиническим проявлением первичной и вторичной билиарной дисфункции является болевой синдром. В основе его развития лежит спазм гладкомышечных волокон сфинктерных зон и желчного пузыря, а также гладкомы-

шечных волокон кишечной стенки на фоне вегетоневроза, что приводит к развитию ишемии [64]. По мнению многих авторов, ишемические изменения в эпителиальных клетках кишечника приводят к формированию нарушений в структуре микробиоты кишечника, уменьшается количество облигатных форм (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*), увеличивается количество облигатных и иногда транзитных бактерий. При несвоевременном (вне пищеварения) поступлении желчи в кишечник часто наблюдается усиление моторики кишечника, что усугубляет явления спазма, как следствие ишемии и вышеуказанных патологических изменений микробиоты. Быстрый транзит по кишечнику также способствует развитию явлений мальабсорбции, а последняя, в свою очередь, приводит, например, к дефициту витаминов группы В, резко ухудшает условия существования *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, создает условия для развития комменсальных и патогенных форм: *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, дрожжеподобных грибов или грибов рода *Candida*, что в конечном итоге способствует формированию хологенной диареи [2, 64, 65]. С другой стороны, диспепсический синдром играет важную роль в симптоматике билиарных расстройств и вызванных ими нарушений микробиоты кишечника, в патогенезе которых ведущим звеном является билиарная недостаточность как основной механизм, приводящий к дуоденальной гипертензии. При дисфункции сфинктера Одди и дисфункции желчного пузыря одинаково выражено нарушение секреции желчи в кишечник, обусловленное либо быстрым захлопыванием сфинктера в первом случае, либо функциональной недостаточностью миофибрилл пузыря во втором [54, 63]. При недостаточном выделении желчи происходит нарушение переваривания липидов, снижение двигательной активности кишечника, формирование запоров с застоем кишечного содержимого с усилением гнилостных и ферментативных процессов диспепсии с увеличением количества патогенных форм бактерий (палочки *Pseudomonas*, грибы рода *Candida*, патогенные энтеробактерии) (рис. 1) [66, 67].

Из-за дефицита желчи снижается бактерицидность дуоденального содержимого (дефицит желчных кислот), что приводит к микробной контаминации двенадцатиперстной кишки, избыточному росту бактерий в тонком кишечнике. СИБР характеризуется увеличением количества нормальной или появлением патологической микробиоты, чаще фекальной микробиоты. По данным этих исследований [68], анализ биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной, подвздошной и сигмовидной кишки (секвенирование 16S рибосомальной РНК) продемонстрировал значительные различия в составе пристеночной микробиоты у пациентов с СИБР и здоровых людей ($p = 0,039$, $p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно). По сравнению со здоровыми людьми во всех биоптатах пациентов с СИБР наблюдалось повышение уровня представителей родов *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Dialister* и *Ruminococcus* [68]. Есть также данные в пользу того, что метаногенные археи – *Methanosphaera stadtmaniae* и *Methanobrevibacter smithii* – могут быть единственными микроорганизмами, формирующими избыточную микробную нагрузку [69]. На сегодняшний день нет однозначного мнения о точных диагностических критериях СИБР; большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост можно установить

при обнаружении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкого кишечника [69]. Однако считается, что СИБР можно диагностировать и при более низких значениях ($>10^3$ КОЕ/мл), если колонии формируются преимущественно бактериями толстой кишки [69–71].

Предлагается выделять 3 степени тяжести СИБР в зависимости от характера и количества микробиоты в тонкой кишке [68]: I степень – увеличение аэробной нормальной микробиоты кишечника ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/мл); II степень – увеличение аэробной нормальной микробиоты кишечника и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/мл); III степень – преобладание анаэробной флоры ($\geq 10^9$ КОЕ/мл).

Следует отметить, что получение аспирата из тонкой кишки в асептических условиях – очень трудоемкая, инвазивная процедура (требует проведения интестиноскопии под общим наркозом), дорогостоящая, которая практически не используется на практике. Таким образом, приведенная классификация имеет ценность только для клинических исследований. В связи со сложностью верификации СИБР на практике подходы к диагностике основываются на других принципах. Таким образом, диагностика СИБР остается в большей степени клинической [2].

Патогенез СИБР включает следующие этапы: активный бактериальный метаболизм приводит к накоплению газов (например, H_2 , CH_4 , H_2S , CO_2), что в сочетании с развитием висцеральной гиперчувствительности лежит в основе развития болевых симптомов. Затем повреждается щеточная кайма энтероцитов с последующим присоединением мальабсорбции [2]. В результате усиливается микробное расщепление аминокислот и пептидов в тонкой кишке, снижается всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (в результате избыточной деконъюгации солей желчных кислот), что усугубляет проявления мальабсорбции. Это приводит к усилению конкуренции между организмом человека и микробиотой тонкой кишки за витамины B_1 , B_2 , B_3 , B_5 и B_{12} из-за увеличения количества бактерий, утилизирующих эти витамины [44]. При этом увеличивается доля токсичных метаболитов бактериального происхождения (липополисахариды, аммиак, D-лактат, пептидогликаны, литохлевая кислота), которые нарушают проницаемость слизисто-эпителиального барьера тонкой кишки. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера сопровождается усилением бактериальной транслокации, что приводит к повышению интенсивности местного и системного иммунного ответа (системное воспаление) за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)). Клинические симптомы СИБР неспецифичны и включают вздутие живота, боль в животе, ненормальную частоту стула (диарея или запор), а также симптомы мальабсорбции. Кроме того, под влиянием избытка условно-патогенных и/или патогенных бактерий двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тонкого кишечника желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации и исключаются из процессов пищеварения. Токсичные деконъюгированные желчные кислоты, бактерии и бактериальные эндотоксины могут повреждать слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника и толстой кишки с развитием дуоденита, энтерита и колита. Деконъюгированные желчные кислоты активируют аденилатциклазу

энтероцитов, что сопровождается развитием секреторной (хологенной) диареи, основным признаком которой является ее сохранение даже после 24 часов голодания. Бактерии участвуют в ферментации питательных веществ, что приводит к образованию высокоосмолярного содержимого, с задержкой жидкости и образованием большого количества газа в просвете кишечника. Эти процессы сопровождаются увеличением объема дуоденального содержимого, усугубляя проявления дуоденальной гипертензии [2, 72].

Клинически на наличие дуоденальной гипертензии, усугубленной СИБР, у пациентов с функциональными билиарными нарушениями может указывать наличие горечи во рту, чувства быстрого насыщения, тяжести в эпигастрии, отрыжки, тошноты и рвоты [73, 74]. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки также может выявить косвенные признаки дуоденальной гипертензии, такие как наличие антрального рефлюкс-гастрита, в том числе эрозивного гастрита на фоне дуоденогастрального рефлюкса и скопления желчи в нижней горизонтальной ветви [75, 76]. Наряду с этим многие исследования указывают на наличие развития ретроградной перистальтики при дуоденальной гипертензии с формированием дуодено-гастро-эзофагеально-оральных рефлюксов. Последствиями рефлюкса желчи в желудок является формирование рефлюкс-гастрита, в пищевод – щелочного рефлюкс-эзофагита, а в ротовую полость – поражения слизистой оболочки полости рта, языка. Несомненно, наличие рефлюксов приводит к изменениям в этих отделах ЖКТ, что, в свою очередь, негативно сказывается на жизнеспособности и функциональной активности микробиоты полости рта и желудка, с уменьшением количества преимущественно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [7, 77–79].

Токсины и бактериальные продукты могут самостоятельно влиять на ускорение транзита по кишечнику. Диарея у пациентов с развитием СИБР в тонкой кишке имеет сложный генез: сочетание секреторного, осмотического и в некоторых случаях – гиперкинетического типа ее формирования. Часто эти клинические проявления расцениваются как синдром раздраженного кишечника (СРК) с диареей [69, 80].

При этом выявлено увеличение количества протеобактерий, а также снижение активности некоторых штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Также отмечается снижение численности семейств Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae и Methanobacteriaceae. У пациентов с СРК с преобладанием запоров преобладают метаногенные бактерии энтеротипов *Clostridium* или *Prevotella*, способные превращать водород в метан, избыточная продукция которого ассоциируется с замедлением кишечного транзита [7]. В связи с функциональной недостаточностью сфинктера Одди при вторичной и первичной билиарной дисфункции нарушение поступления желчи в кишечник или ее оттока вне пищеварения также способствует поддержанию стойких умеренно выраженных воспалительных изменений в кишечнике [64]. Наличие воспаления обусловлено изменением качественного и количественного состава бактерий и связано с повышенной проницаемостью эпителиального кишечного барьера, что может приводить к активации иммунной системы и усугублению воспаления в слизистой оболочке кишечника. Установлено, что выраженность воспалительного инфильтрата коррелирует со степенью висцеральной гипер-

чувствительности – основным механизмом формирования абдоминальной боли при СРК. Таким образом, существует синдром перекрытия билиарной дисфункции и СРК, одним из патогенетических механизмов которого является изменение микробиоты. В исследовании J. Tar et al. показано влияние специфических изменений микробиоты кишечника на тяжесть течения СРК. Была отмечена связь между интенсивностью абдоминальной боли и низким микробным разнообразием, а также изменением соотношения *Methanobacteriales* и *Bacteroides* в пользу последних [68, 69, 81, 82].

Кроме того, у пациентов с СРК выявлено снижение количества *Bifidobacterium* порядка *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae*, основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, дефицит которых нарушает метаболизм колоноцитов, способствует повышению кишечной проницаемости и воспалению [37, 83, 84].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть тесную взаимосвязь между состоянием микробиоты и слаженным функционированием всех звеньев пищеварительной системы, в частности влияние на микробиоту различных видов билиарной дисфункции [85, 86]. Нарушение достаточного количества секреции желчи, увеличение ее количества, а также изменение ее качественного состава, времени появления в двенадцатиперстной кишке отражаются на составе микробиоты кишечника [37, 87].

Избыточное выделение желчи, вызывая повышенную моторику кишечника, увеличивает транзит кишечного содержимого, усиливая явления мальабсорбции, витаминной недостаточности, ишемии кишечной стенки, способствуя формированию гиперчувствительности, усилению болевого синдрома в толстой кишке, развитию воспаления. Все эти факторы неблагоприятно влияют на микробиоту, что часто трактуется как изменения, характерные для СРК с диареей, иногда это хологенная диарея, а в некоторых случаях – диарея за счет появления патогенной микробиоты, увеличения количества условно-патогенных форм [88].

Недостаточная секреция желчи способствует нарушению переваривания липидов, снижению активности перистальтики кишечника, запорам с застоем кишечного содержимого с усилением процессов гнилостной, ферментативной диспепсии с увеличением количества условно-патогенных форм бактерий [2]. Билиарная недостаточность формирует стойкие нарушения микробиоты тонкой и толстой кишки, в малом формируя симптомы СИБР, с повышением давления в двенадцатиперстной кишке, что, в свою очередь, способствует формированию дуодено-гастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. Наличие последних изменяет нормальный pH желудка, ротовой полости, тем самым способствуя нарушению состава нормальной микробиоты со значительным уменьшением в первую очередь *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, увеличением количества патогенных и условно-патогенных форм, таких как *Proteobacteria*, включая *Veillonellales* и *Firmicutes*, что вызывает значительные сдвиги в гомеостазе этих отделов кишечной трубки, с серьезным нарушением их функции. В толстой кишке нарушение секреции желчи вызывает повышенную моторику с формированием хологенной диареи, с увеличением количества условно-патогенных и патогенных форм [2, 89].

Более того, при развитии СИБР наибольшие изменения происходят именно в двенадцатиперстной кишке. Поскольку слизистая двенадцатиперстной кишки не имеет прочного защитного барьера и характеризуется высокой проницаемостью, при наличии микробной контаминации происходит транслокация кишечных бактерий за пределы кишечной стенки, что может приводить к формированию неспецифического мезаденита с лимфостазом и наличием лимфангиэктазий, холецистита, папиллита [90].

Бактериальные эндотоксины, попадая через портальную систему в печень, нарушая работу клеток Купфера, мононуклеарных макрофагов и запуская выработку провоспалительных цитокинов, способствуют формированию и прогрессированию стеатогепатита на фоне имеющегося стеатоза печени или реактивного гепатита [91, 92]. При транслокации бактерий за пределы кишечной стенки могут наблюдаться и внекишечные проявления, включая интоксикационный синдром (утомляемость, головная боль, иногда напоминающая мигрень, депрессия и т.д.), псевдоаллергические реакции, суставной синдром, кожные проявления, микробную контаминацию мочевыводящих путей и т.д. [93–97].

Таким образом, выявленные изменения микробиоты кишечника могут вызывать не только изменения в системе органов пищеварения, но и влиять на состояние организма в целом, что привлекает к данной проблеме врачей многих специальностей [17, 97–99].

Как было показано выше, на современном фармрынке присутствует множество пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков для лечения больных СИБР различного происхождения. Поэтому лечащий врач может испытать затруднения при выборе необходимого средства для назначения пациенту. В данном случае врачу в качестве средства выбора может быть предложена «Флориоза» – синбиотик, содержащий пребиотик инулин, фиксированную комбинацию из трех фенотипически и генотипически классифицируемых пробиотиков в высокой концентрации – штаммов живых бактерий *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 (3 миллиарда в 1 саше) и витамины группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂). Данные пробиотики являются представителями естественной микрофлоры с высокой способностью к адгезии. В одном саше синбиотика «Флориоза» содержится 3 млрд КОЕ, что соответствует нормам ВОЗ и статусу квалифицированной презумпции безопасности в Европе Европейского агентства по безопасности продуктов питания (QPS – Qualified Presumption of Safety) [100, 101, 102, 103].

Важными особенностями этих штаммов являются высокая кислото-, пепсино- и желчеустойчивость, повышенные адгезивные свойства к слизистой оболочке ЖКТ; этим они отличаются от многих других штаммов, которые высокочувствительны к агрессивной среде верхних отделов ЖКТ, а потому в большинстве случаев выпускаются в защитных кишечнорастворимых капсулах [102]. Среди лактобацилл пробиотический штамм *L. rhamnosus* Lr-32 широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, хорошей адгезивностью и выраженной противомикробной активностью против многих патогенов. Снижает риск возникновения ААД; уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах; обладает эффективностью

против патогенных штаммов, в частности *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*. Кроме того, штаммы *L. rhamnosus* способны защищать от инфекции благодаря своему лектино-подобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами. Из характеристик штамма *L. acidophilus* La-14 обращает на себя внимание высокая конкурентоспособность против патогенных бактерий в кишечной микробиоте, повышенная устойчивость к адгезии и колонизации, из метаболических эффектов – ферментация лактозы в просвете тонкой кишки [103].

Штаммы *B. lactis* BI-04 в сравнительных исследованиях убедительно доказали свою способность к стабилизации микробиоты кишечника во время и после антибиотикотерапии. Для *B. lactis* BI-04 доказаны отсутствие потенциала переноса устойчивости к антибиотикам, высокая устойчивость к солям желчных кислот, соляной кислоте, резистентность к пепсину и панкреатину [103].

Несомненным преимуществом синбиотика «Флориоза» является содержание в нем достаточной дозы пребиотика инулина (800 мг), являющегося субстратом для питания пробиотических бактерий, но в то же время при ферментации инулина в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты, прежде всего масляная кислота, снижается внутрипросветный pH [103].

«Флориоза» выпускается в форме порошка в пакетиках-саше, его необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения. Содержащаяся в нем комбинация штаммов способствует нормализации микрофлоры, начиная с полости рта и верхних отделов ЖКТ (лактобактерии) и заканчивая толстой кишкой (бифидобактерии) [102].

Состав синбиотика «Флориоза» обогащен витаминами группы В: В₁ – 1,1 мг, В₂ – 1,4 мг, В₆ – 1,4 мг, В₁₂ – 2,5 мкг, что позволяет восполнить витаминдефицит, развивающийся вследствие нарушения их синтеза микрофлорой кишечника при антибиотик-индуцированном дисбактериозе [103].

Суммарное оздоравливающее действие штаммовых пробиотиков и пребиотика, входящих в состав «Флориозы», проявляется сохранением/восстановлением нормальной микробиоты, вероятно: 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника; 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность; 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы [103, 104].

Список литературы / References

- Zhou B, Yuan Y, Zhang S, Guo C, Li X, Li G, et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Front Immunol*. 2020; 11: 575.
- Ivashkin VT, Fomin VV, Tkacheva ON, Medvedev OS, Poluektova EA, Abdalganieva DI, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice [Literature Review and Expert Council Resolution]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2024 Feb 18; 34 (2): 14–34.
- Zielińska M, Pawłowska A, Orzeł A, Sulej L, Muzyka-Placzyńska K, Baran A, et al. Wound Microbiota and Its Impact on Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 10; 24 (24): 17318.
- Dempsey E, Corr SC. *Lactobacillus* spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022 Apr 6; 13: 840245.
- Yao JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*. 2020 Oct 15; 8 (10): 1587.
- Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Med Kaunas Lith*. 2021 Aug 14; 57 (8): 823.
- Kennedy MS, Chang EB. The microbiome: composition and locations. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020; 176: 1–42.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23; 7 (1): 135.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19; 14 (8): e1002533.
- Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7; 27 (25): 3837–50.
- Rajčić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014 Sep; 38 (5): 996–1047.
- Jiao N, Ke X, Zhu L, Zhu R. Evidence challenging the causal role of gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Rep*. 2023 Oct 11; 11: goad064.
- Wang R, Tang R, Li B, Ma X, Schnabl B, Tilg H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jan; 18 (1): 4–17.
- Athanasiopoulou K, Adamopoulos PG, Scallan A. Unveiling the Human Gastrointestinal Tract Microbiome: The Past, Present, and Future of Metagenomics. *Biomedicines*. 2023 Mar 9; 11 (3): 827.
- Wang Q, Hao C, Yao W, Zhu D, Lu H, Li L, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol*. 2020 Mar 6; 20 (1): 59.
- Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases | Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet]. [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01722-y>
- de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May; 71 (5): 1020–32.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10; 7 (1): 14.
- Li Z, Xiong W, Liang Z, Wang J, Zeng Z, Kotat D, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol Hematol Oncol*. 2024 May 14; 17 (1): 33.
- Vaga S, Lee S, Ji B, Andreasson A, Talley NJ, Agréus L, et al. Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. *Sci Rep*. 2020 Sep 11; 10 (1): 14977.
- Juge N. Relationship between mucosa-associated gut microbiota and human diseases. *Biochem Soc Trans*. 2022 Oct 31; 50 (5): 1225–36.
- Wang J, Feng J, Zhu Y, Li D, Wang J, Chi W. Diversity and Biogeography of Human Oral Saliva Microbial Communities Revealed by the Earth Microbiome Project. *Front Microbiol*. 2022 Jun 13; 13: 931065.
- Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol*. 204 (11): e00257-22.
- Wen J, Lau HCH, Peppelenbosch M, Yu J. Gastric Microbiota beyond *H. pylori*: An Emerging Critical Character in Gastric Carcinogenesis. *Biomedicines*. 2021 Nov 12; 9 (11): 1680.
- Rajčić-Stojanović M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar; 51 (6): 582–602.
- Ohno H, Satoh-Takayama N. Stomach microbiota, *Helicobacter pylori*, and group 2 innate lymphoid cells. *Exp Mol Med*. 2020 Sep; 52 (9): 1377–82.
- Kasli AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul 22; 9 (1): 33–45.
- Jensen BAH, Heyndrickx M, Jonkers D, Mackie A, Millet S, Naghibi M, et al. Small intestine vs. colon ecology and physiology: Why it matters in probiotic administration. *Cell Rep Med*. 2023 Sep 7; 4 (9): 101190.
- Michaudel C, Sokol H. The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. *Cell Metab*. 2020 Oct 6; 32 (4): 514–23.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec; 113 (12): 2019–40.
- Bozomitu L, Miron I, Adam Raileanu A, Lupu A, Paduraru G, Marcu FM, et al. The Gut Microbiome and Its Implication in the Mucosal Digestive Disorders. *Biomedicines*. 2022 Dec 2; 10 (12): 3117.
- Pracht K, Wittern J, Kagerer F, Jäck HM, Schuh W. The intestine: A highly dynamic microenvironment for IgA plasma cells. *Front Immunol*. 2023 Feb 16; 14: 1114348.
- Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, et al. Gut Microbiome–Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023 May 8; 14 (10): 1717–63.
- Ge Y, Wang X, Guo Y, Yan J, Abuduwalli A, Aximujiang K, et al. Gut microbiota influence tumor development and Alter interactions with the human immune system. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jan 25; 40 (1): 42.
- Caballero-Flores G, Pickard JM, Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun; 21 (6): 347–60.
- Nawaz N, Wen S, Wang F, Nawaz S, Raza J, Iffikhar M, et al. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules*. 2022 Sep 24; 27 (19): 6305.
- Larabi AB, Masson HLP, Bäumer AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2172671.
- Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimura M, Mantyh C, Voss M, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 May; 284 (5): R1269–1276.
- držaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric Oxide: From Gastric Motility to Gastric Dysmotility. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16; 22 (18): 9990.
- Nikolovska K, Seidler UE, Stock C. The Role of Plasma Membrane Sodium/Hydrogen Exchangers in Gastrointestinal Functions: Proliferation and Differentiation, Fluid/Electrolyte Transport and Barrier Integrity. *Front Physiol*. 2022 May 18; 13: 899286.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb; 22 (2): 292–8.
- Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells*. 2021 Jul 14; 10 (7): 1775.
- Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Sep; 64 (18): e2000426.
- Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, van Sinderen D, Turroni F, Ventura M, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. *mSystems*. 2024 Oct 22; 9 (10): e0092924.
- Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Falangone F, Montanari D, Capuani F, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea. *J Clin Med*. 2022 May 30; 11 (11): 3102.
- Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16; 12 (4): 1107.
- Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022 Jul 11; 13 (4): 1106–26.
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024; 19 (2): 275–93.
- Notarbartolo V, Carla M, Accomando S, Giuffrè M. The First 1000 Days of Life: How Changes in the Microbiota Can Influence Food Allergy Onset in Children. *Nutrients*. 2023 Sep 16; 15 (18): 4014.
- Nishida A, Nishino K, Ohno M, Sakai K, Owaki Y, Noda Y, et al. Update on gut microbiota in gastrointestinal diseases. *World J Clin Cases*. 2022 Aug 6; 10 (22): 7653–64.

51. Villavicencio Kim J, Wu GY. Update on Sphincter of Oddi Dysfunction: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Jun 28; 10 (3): 515–21.
52. Corazzari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Tooili J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. 1999 Sep; 45 (Suppl 2): I48–54.
53. Simon DA, Friesen CA, Schuman JV, Colombo JM. Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2020 Mar 24; 8: 122.
54. Kegnacs M, Novovic S, Shabanzadeh DM. Dysfunction of Biliary Sphincter of Oddi – Clinical, Diagnostic and Treatment Challenges. *J Clin Med*. 2023 Jul 20; 12 (14): 4802.
55. Georgescu D, Ionita I, Lascu A, Hut EF, Dragan S, Ancusa OE, et al. Gallstone Disease and Bacterial Metabolic Performance of Gut Microbiota in Middle-Aged and Older Patients. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 5513–31.
56. Kazi FN, Ghosh S, Sharma JVP, Saravanan S, Patil S. Trends in Gallbladder Disease in Young Adults: A Growing Concern. *Cureus*. 14 (8): e28555.
57. Porges SW, Furman SA. The Early Development of the Autonomic Nervous System Provides a Neural Platform for Social Behavior: A Polyvagal Perspective. *Infant Child Dev*. 2011 Feb; 20 (1): 106–18.
58. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19; 73 (10): 1189–206.
59. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Higuchi K, Ikeda G, Noda H, et al. New classification Rome IV functional dyspepsia and subtypes. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 19; 3: 70.
60. Behar J, Corazzari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Tooili J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130 (5): 1498–509.
61. Dan WY, Yang YS, Peng LH, Sun G, Wang ZK. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 14; 29 (10): 1589–601.
62. Grigor'eva I, Romanova T, Naumova N, Alkina T, Kuznetsov A, Kabilov M. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J Pers Med*. 2021 Apr 12; 11 (4): 294.
63. Liu L, Zhao Z, Hou X, Wu J. Effect of sphincter of Oddi dysfunction on the abundance of biliary microbiota (biliary microecology) in patients with common bile duct stones. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1001441.
64. Menon S, Holt A, Farmer AD. Intra-sphincteric botulinum toxin in the management of functional biliary pain. *Endosc Int Open*. 2022 Apr; 10 (4): E521–7.
65. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res*. 2019 Mar; 3 (1): 31–9.
66. Fan Y, Xu C, Xie L, Wang Y, Zhu S, An J, et al. Abnormal bile acid metabolism is an important feature of gut microbiota and fecal metabolites in patients with slow transit constipation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956528.
67. Guo X, Okpara ES, Hu W, Yan C, Wang Y, Liang Q, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28; 23 (15): 8343.
68. Li J, Zhang R, Ma J, Tang S, Li Y, Li Y, et al. Mucosa-Associated Microbial Profile Is Altered in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Front Microbiol*. 2021; 12: 710940.
69. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 664.
70. Leite G, Morales V, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS ONE*. 2020 Jun 9; 15 (7): e0234906.
71. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep; 4 (5): 223–31.
72. Eremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasileva Y, Suslov A, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 14; 29 (22): 3400–21.
73. Funch-Jensen P, Drewes AM, Madsen L. Evaluation of the biliary tract in patients with functional biliary symptoms. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 May 14; 12 (18): 2839–45.
74. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9 (2): 257–67.
75. Shi X, Chen Z, Yang Y, Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Res Pract*. 2022 Sep 12; 2022: 2642551.
76. Taşci EK, Karakoyun M, Sezak M, Doğanavsargil B, Çetin F, Aydoğdu S. Does bile reflux reduce *Helicobacter pylori* gastritis? *Turk J Pediatr*. 2022; 64 (1): 122–6.
77. Han J, Wu S, Fan Y, Tian Y, Kong J. Biliary Microbiota in Cholelithiasis and Correlation With Duodenal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 625589.
78. Lyu Z, Yu T, Zhang L, Xu X, Zhang Y, Li J, et al. Analysis of the relationship between bile duct and duodenal microbiota reveals that potential dysbacteriosis is the main cause of primary common bile duct stones. *Synth Syst Biotechnol*. 2021 Dec; 6 (4): 414–28.
79. Ye C, Zhou W, Zhang H, Miao L, Lv G. Alterations of the Bile Microbiome in Recurrent Common Bile Duct Stone. *BioMed Res Int*. 2020; 2020: 4637560.
80. Wu KQ, Sun WJ, Li N, Chen YQ, Wei YL, Chen DF. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing mainly *Prevotella* abundance. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Dec; 54 (12): 1419–25.
81. Lee SM, Kim N, Yoon H, Kim YS, Choi SI, Park JH, et al. Compositional and Functional Changes in the Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Gut Liver*. 2021 Mar 15; 15 (2): 253–61.
82. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazzile R, Coats-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Jan; 152 (1): 111–123.e8.
83. Ramos Meyers G, Samouda H, Bohn T. Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. *Nutrients*. 2022 Dec 16; 14 (24): 5361.
84. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotón C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018; 35 (3): 289–310.
85. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, Quintero-Lira A, Contreras-López E, Jaimez-Ordaz J, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health-Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods*. 2021 Jun 2; 10 (6): 1261.
86. Shi Q, Yuan X, Zeng Y, Wang J, Zhang Y, Xue C, et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients*. 2023 May 22; 15 (10): 2411.
87. Binda C, Gibiino G, Coluccio C, Sbrancia M, Dajti E, Sinagra E, et al. Biliary Diseases from the Microbiome Perspective: How Microorganisms Could Change the Approach to Benign and Malignant Diseases. *Microorganisms*. 2022 Jan 28; 10 (2): 312.
88. Roszkowska P, Klimczak E, Ostyrczak E, Rączko A, Wojciechowska-Koszko I, Dybus A, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Twelve Groups of Related Diseases-Current State of Knowledge. *Biomedicines*. 2024 May 7; 12 (5): 1030.
89. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021 Apr 11; 13 (4): 1254.
90. Maccioni L, Gao B, Leclercq S, Pirlot B, Horsmans Y, De Timary P, et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 12 (1): 1782157.
91. Fitriakusumah Y, Lesmana CRA, Bastian WP, Jasiwan COM, Hasan I, Simadibrata M, et al. The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography (TE): a tertiary referral center experience. *BMC Gastroenterol*. 2019 Mar 20; 19: 43.
92. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: Gut-Liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022 Nov 1; 8 (1): 89.
93. Liu P, Jin M, Hu P, Sun W, Tang Y, Wu J, et al. Gut microbiota and bile acids: Metabolic interactions and impacts on diabetic kidney disease. *Curr Res Microb Sci*. 2024; 7: 100315.
94. Jia M, Fan Y, Ma Q, Yang D, Wang Y, He X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes cognitive impairment via bile acid metabolism in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2024 Dec 24; 14 (1): 503.
95. Salimi A, Sepehr A, Ajdarkosh H, Aghamohammad S, Talebi M, Rohani M, et al. Dynamic Population of Gut Microbiota as an Indicator of Inflammatory Bowel Disease. *Iran Biomed J*. 2022 Sep; 26 (5): 350–6.
96. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals*. 2023 Apr 9; 16 (4): 565.
97. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Elby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021 Feb; 83: 100343.
98. You W, Zhu Y, Wei A, Du J, Wang Y, Zheng P, et al. Traumatic Brain Injury Induces Gastrointestinal Dysfunction and Dysbiosis of Gut Microbiota Accompanied by Alterations of Bile Acid Profile. *J Neurotrauma*. 2022 Jan; 39 (1–2): 227–37.
99. Raygoza Garay JA, Turpin P, Lee SH, Smith MI, Goethel A, Griffiths AM, et al. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology*. 2023 Sep; 165 (3): 670–81.
100. Жиленко В.Ю. Исследование резистентности молочнокислых бактерий с пробиотическими свойствами / В.Ю. Жиленко, О.В. Куприян // Рациональное использование природных ресурсов и переработка техногенного сырья: фундаментальные проблемы науки, материаловедение, химия и биотехнология: Материалы Международной научной конференции, Алушта-Белгород, 30 мая – 03 июня 2022 года. Белгород: Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова, 2022. С. 401–405. – EDN DFNJR. Zhilenko V. Yu. Study of resistance of lactic acid bacteria with probiotic properties / V. Yu. Zhilenko, O. V. Kupriyan. Rational use of natural resources and processing of technogenic raw materials: fundamental problems of science, materials science, chemistry and biotechnology: Proceedings of the International Scientific Conference, Alushta-Belgorod, May 30 - June 03, 2022. Belgorod: Belgorod State Technological University named after V. G. Shukhov, 2022. P. 401-405. (In Russ.). EDN DFNJR.
101. Славко Е.А. Применение синбиотиков в комплексной терапии заболеваний с синдромом избыточного бактериального роста. Е.А. Славко, А.Е. Желдыбаева. Лечение и профилактика. 2022; 12 (4): 85–89. EDN ADDZAH. Slavko E. A. Use of synbiotics in the complex therapy of diseases with bacterial overgrowth syndrome. E. A. Slavko, A. E. Zheldybaeva. Treatment and prevention. 2022; 12 (4): 85–89. (In Russ.). EDN ADDZAH.
102. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Синдром диареи в реальной клинической практике: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и коррекции. *Терапия*. 2020; 2: 145–155. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>. Trukhan D. I., Viktorova I. A., Ivanova D. S. Diarrhea syndrome in real clinical practice: current aspects of differential diagnosis and correction. *Therapy*. 2020; 2: 145–155. (In Russ.). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>
103. Ардацкая М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадиная Ж.В. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023; 17 (6): 113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026> Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Pavlov A.I., Nugaeva N.R., Fadina Zh.V. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Council*. 2023; 17 (6): 113–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>
104. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010; 140 (3): 671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>

Статья поступила / Received 02.04.2025
Получена после рецензирования / Revised 14.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.04.2025

Сведения об авторах

Котляров Станислав Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой сестринского дела. ORCID: 0000-0002-7083-2692
Шелухина Светлана Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Маркова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Бутов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры сестринского дела, заслуженный врач Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Василевская Анна Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-4396-5051

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

Автор для переписки: Бутов Михаил Александрович. E-mail: butov-m@yandex.ru

Для цитирования: Котляров С.Н., Шелухина С.В., Маркова Е.В., Бутов М.А., Василевская А.С. Особенности микробиоты кишечника при заболеваниях желчевыводящих путей. *Медицинский алфавит*. 2025; (6): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-13-20>

About authors

Kotlyarov Stanislav N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-7083-2692
Sheloukhina Svetlana V., PhD Med, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Markova Elena V., PhD Med, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Butov Mikhail A., DM Sci (habil.), professor, professor at Nursing Dept, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Vasilevskaya Anna S., PhD Med, associate professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-4396-5051

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Corresponding author: Butov Mikhail A. E-mail: butov-m@yandex.ru

For citation: Kotlyarov S.N., Sheloukhina S.V., Markova E.V., Butov M.A., Vasilevskaya A.S. Features of gut microbiota in diseases of the biliary tract. *Medical alphabet*. 2025; (6): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-13-20>



Клинический случай галактоземии I типа у ребенка с компаунд-гетерозиготной мутацией в гене GALT: C.267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p.Gln188Arg)

А. В. Дмитриев¹, Н. В. Федина¹, Р. А. Гудков¹, В. И. Петрова¹, Л. В. Боженова²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

² ГБУ РО «Областная детская клиническая больница имени Н. В. Дмитриевой», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Галактоземия является орфанным метаболическим заболеванием, поздняя диагностика которого может приводить к тяжелому поражению печени. Представлен клинический случай галактоземии I типа. Заболевание манифестировало в позднем неонатальном периоде рвотой, холестатическим поражением печени, коагулопатией с геморрагическим синдромом, потерей веса. Проводилась дифференциальная диагностика с некротическим энтероколитом и кишечной непроходимостью. Остаточная активность фермента GALT соответствовала биохимическому варианту и не соотносилась с тяжелой клинической картиной. На фоне кормления безлактозной смесью состояние ребенка улучшилось. Генетическое обследование выявило две патологические мутации в гетерозиготном состоянии в 3 и 6 экзоне гена GALT. Катамнестическое наблюдение показало формирование задержки статико-моторного развития у ребенка к концу первого года жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: галактоземия, компаунд-гетерозигота, новорожденный, дети, диагностика, скрининг, диетотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of galactosemia type I in a child with a compound heterozygous mutation in the gene: C. 267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p.Gln188Arg)

A. V. Dmitriev¹, N. V. Fedina¹, R. A. Gudkov¹, V. I. Petrova¹, L. V. Bozhenova²

¹ Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N. V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

SUMMARY

Galactosemia is an orphan metabolic disease, the late diagnosis of which can lead to severe liver damage. A clinical case of galactosemia type I is presented. The disease manifested itself in the late neonatal period with vomiting, cholestatic liver damage, coagulopathy with hemorrhagic syndrome, and weight loss. A differential diagnosis was performed with necrotic enterocolitis and intestinal obstruction. The residual activity of the GALT enzyme corresponded to the biochemical variant, and did not correlate with the severe clinical picture. Against the background of lactose-free formula feeding, the child's condition improved. Genetic examination revealed two pathological mutations in the heterozygous state in exons 3 and 6 of the GALT gene. Catamnestic observation showed the formation of a delay in static-motor development in the child by the end of the first year of life.

KEYWORDS: galactosemia, compound heterozygote, newborn, children, diagnosis, screening, diet therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Галактоземия – редкое заболевание обмена веществ, вызванное дефицитом ферментов, участвующих в превращении галактозы в глюкозу. В настоящее время установлено 3 типа галактоземии, обусловленных снижением активности ферментов: галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (GALT), галактокиназа (GALK), уридиндифосфат (UDP)-галактозо-4-эпимераза (GALE). Дефицит фермента галактозо-мутаротазы рассматривается некоторыми авторами как галактоземия IV типа [1]. Выделяют классический вариант с тяжелой манифестацией в периоде новорожденности, клинический вариант с более мягким течением, а также биохимический вариант без клинических проявлений.

Дефицит любого из ферментов метаболизма галактозы приводит к накоплению токсических продуктов обмена,

которые при отсутствии диетического питания необратимо повреждают мозг, печень, репродуктивные органы и хрусталик глаза [2]. Классическая форма заболевания с диспепсией, гипогликемией, быстро прогрессирующим поражением печени с синдромом холестаза и коагулопатией дебютирует через несколько часов/дней после начала кормления молоком/смесью [3]. Токсическое воздействие метаболитов галактозы на нейтрофилы способствует высокой частоте развития сепсиса, который, наряду с тяжелой острой печеночной недостаточностью, является основной причиной смерти новорожденных пациентов [4, 5]. Фиброзное поражение печени может сочетаться с катарактой, которая возникает при рождении или в неонатальном периоде [7]. Вместе с тем имеются данные, что у некоторых

пациентов, даже при запоздалом введении диетического питания, обнаруживалась полная обратимость морфологических изменений в печени [6].

Частота галактоземии имеет этническую предрасположенность, встречаясь чаще, например, среди младенцев в Ирландии – 1:23 500–1:44 000, с наиболее высокими показателями в группе ирландских кочевников – 1:430 [8]. Самая низкая заболеваемость наблюдается среди шведов, японцев, а также на Тайване [9, 10]. В Российской Федерации частота галактоземии I типа составляет 1:20000 [11]. Наиболее распространенной мутацией, которая встречается в 70% случаев у пациентов европейской популяции, является с.563A>G(p.Gln188Arg), а мутация p.Ser135Leu (с.404C>T) более характерна для афроамериканцев, у которых заболевание протекает в более мягкой клинической форме [12, 13].

Основой лечения являются строгая безлактозная диета с полным исключением молока/смесей, включая «скрытые» продукты, и перевод детей на вскармливание специализированными безлактозными или гидролизованнами формулами. Раннее выявление и лечение галактоземии не всегда предотвращают долгосрочные осложнения, такие как нарушения когнитивных функций, речевые и неврологические расстройства, а также репродуктивные проблемы у женщин [14–16].

Массовый неонатальный скрининг существует во многих европейских странах, Канаде, Новой Зеландии и Австралии [17]. В Российской Федерации скрининг проводится на 2-й день жизни у доношенных детей и на 7-й день жизни у недоношенных детей для определения уровня общей галактозы. В Рязанской области за период с 2008 года, когда был введен обязательный скрининг, по 2022 год было обследовано 154 706 новорожденных, выявлено 5 случаев галактоземии I типа (в 2008, 2009, 2010, 2020 и 2022 годах), частота составила 1 на 38 676 живорождений [18].

В последнее десятилетие описано большое количество новых патологических мутаций в гене GALT, в связи с чем интерес представляют случаи сложных гетерозигот, которые могут иметь атипичное течение заболевания, что может способствовать поздней диагностике и несвоевременной диетической коррекции [19–22].

Приводим собственное наблюдение галактоземии у ребенка с компаунд-гетерозиготной мутацией с тяжелой манифестацией в позднем неонатальном периоде без развития сепсиса.

Клинический случай

Ребенок Н., от 2-й беременности (первый ребенок здоров), 2-х срочных родов, вес при рождении 3210 г, рост 51 см, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. После неонатального обследования ребенок был выписан домой на 4-й день жизни в удовлетворительном состоянии. Привит от гепатита В, туберкулеза. Неонатальный скрининг выявил повышение уровня галактозы в крови до 75 мг/дл (при норме до 10 мг/дл). Повторное обследование на 21-й день зафиксировало более высокий показатель галактозы, составивший 100 мг/дл, в связи с чем на 23-й день жизни ребенок был госпитализирован.

При поступлении в областную детскую клиническую больницу у пациента отмечалась желтуха, симптомы интоксикации, дистрофия. При осмотре ребенка – умеренно выраженный синдром угнетения (вялый, быстрое истощение рефлексов новорожденных). Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком. Частота дыхания 50 в минуту, сердцебиение 150 уд/мин, SpO₂ – 97%. Аускультативно в легких хрипы не выслушивались, тоны сердца приглушены, ритм правильный. Живот был вздут, перистальтика не прослушивалась, размеры печени составили +2,5 см от края реберной дуги. Вес 3105 граммов (–105 граммов от веса при рождении), длина 52 см (+1 см), окружность головы 35 см.

При лабораторном обследовании выявлен низкий уровень гемоглобина (Hb 74 г/л), лейкоцитоз до 25,8×10⁹/л, гипогликемия 2,8 ммоль/л, гипопроотеинемия до 38,8 г/л, гипербилирубинемия за счет повышения обеих фракций (282 ммоль/л, прямой – 69 ммоль/л, непрямой – 213 ммоль/л), умеренное повышение трансаминаз (АЛТ 83 ЕД/л, АСТ 173 ед/л), щелочной фосфатазы (1081 ЕД/л) и уровня СРБ. Выявлено снижение фибриногена до 1,77 г/л, тромбиновое время составило 23,3 сек, АЧТВ 43,3 сек, D-димеры отрицательные.

В динамике отмечено снижение уровня гемоглобина до 68 г/л, усиление признаков гипокоагуляции: в коагулограмме следы фибриногена, тромбиновое время и АЧТВ >120 с. Тяжесть геморрагического синдрома (кровотечение из мест взятий крови, мелена) потребовала проведения трансфузии эритроцитарной массы и свежзамороженной плазмы.

При обследовании на TORCH-инфекции результат отрицательный, при рентгенологическом обследовании легких данных за пневмонию не было. УЗИ сердца, головного мозга, офтальмологическое исследование патологии не выявили.

В первые сутки после поступления у ребенка наблюдалась клиника пареза кишечника: вздутие живота, беспокойство. На рентгенограмме органов брюшной полости визуализировались неравномерно вздутые петли кишечника в левом верхнем квадранте, одиночная «дуга». В ходе наблюдения диагноз кишечной непроходимости был снят, клиника была расценена как некротический энтероколит. Ребенок был переведен на безлактозную смесь, но в связи со сниженной толерантностью к энтеральной нагрузке и с целью коррекции водно-электролитного баланса получал инфузионную терапию с элементами парентерального питания. Учитывая наличие признаков системного воспалительного ответа, высокую вероятность развития у ребенка сепсиса, проводилась антибактериальная терапия.

На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная клиническая динамика: ребенок усваивал энтеральную нагрузку в полном объеме, начал набирать вес. Отмечена стабилизация лабораторных показателей: к выписке уровень общего билирубина составил 25,6 ммоль/л, прямого – 4,0 ммоль/л, непрямого – 21,6 ммоль/л, АЛТ-20 ЕД/л, АСТ-22 ЕД/л, общего белка – 49 г/л. В анализе крови сохранялась анемия (Hb 91 г/л), показатели коагулограммы нормализовались: фибриноген 2,0 г/л, протромбиновый индекс – 0,81, АЧТВ – 33,7 сек, D-димеры отрицательные.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с прибавкой в весе 600 г с момента поступления и 400 г с момента рождения. Были даны рекомендации продолжить кормление безлактозной смесью с последующим увеличением объема и повторной консультацией семьи генетиком с определением активности ферментов и основных мутаций в гене GALT.

При проведении энзимодиагностики (МГНЦ имени Н. И. Бочкова) в возрасте 3 месяцев было выявлено снижение активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы до 2,14 Е/гНб (референсные значения 4,4–15 Е/гНб). В возрасте 4,5 месяца мальчик был повторно обследован в МГНЦ им. Н. П. Бочкова. Проведено прямое автоматическое секвенирование по Sanger гена GALT (MIM 606999; RefSeq: NM 000151.3). В 3-м экзоне был идентифицирован вариант нуклеотидной последовательности *C. 267CG (p. Tyr89Term)* в гетерозиготном состоянии. Этот вариант (CM1925804) описан в базе данных по мутациям человека Human Genetic Mutation Database (HGMD Professional, Version 2020.3). В 6-м экзоне была обнаружена частая мутация *C.563A (p. Gln188Arg)* в гетерозиготном состоянии. На основании проведенного генетического исследования была верифицирована галактоземия I типа.

Впоследствии ребенок наблюдался в отделении медицинской реабилитации по месту жительства. Уровень галактозы был в норме, ребенок получал безлактозные смеси, введен прикорм. В 7 месяцев физическое развитие ребенка соответствовало возрасту. Отмечался низкий мышечный тонус, не переворачивался со спины на живот, не приподнимал верхнюю часть тела с опорой на руки, лежа на животе, самостоятельно не садился. После повторных курсов реабилитации к возрасту 10 месяцев двигательное развитие несколько улучшилось: начал самостоятельно сидеть. В настоящее время ребенок продолжает наблюдение у невролога и прохождение курса реабилитации.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует тяжелое течение галактоземии с поражением печени и геморрагическим синдромом с манифестацией в позднем неонатальном периоде. Повышенный уровень общей галактозы (100 мг/дл) сочетался с умеренным снижением активности фермента GALT 2,14 Е/гНб (24% от нормы), что соответствует малосимптомному варианту заболевания. Однако клиническая картина была ближе к классической галактоземии.

Мутация в 6-м экзоне *C.563A (p. Gln188Arg)*, находящаяся в гетерозиготном состоянии, является наиболее часто выявляемой в РФ [23, 24] и в гомозиготном состоянии проявляется наиболее тяжелым классическим вариантом галактоземии. Также описаны случаи классического варианта у носителей двух гетерозиготных мутаций, одна из которых *C.563A*. У представленного пациента вторая мутация *C. 267CG* описана в базе данных Human Genetic Mutation Database (HGMD Professional, Version 2020.3), однако ее клиническое значение не установлено и публикации случаев, связанных с данной мутацией, нами не обнаружено.

Обращает внимание несоответствие у пациента умеренно сниженной активности фермента высокому содержанию галактозы и тяжелой клинической картины. Необходимо учитывать, что фермент ГАЛТ определяется в эритроцитах, но его активность в различных тканях, в частности в гепатоцитах, может различаться. Уровень фермента не всегда является доказательством благоприятного течения, в связи с чем необходимо критически оценивать именно клиническую картину.

Выводы

Таким образом, имеющиеся у нашего пациента компаунд-гетерозиготные мутации *C.563A (p. Gln188Arg)*; *C. 267CG (p. Tyr89Term)* клинически соответствуют варианту течения галактоземии, близкую к классическому и проявляющемуся тяжелым поражением печени в позднем неонатальном периоде.

Тяжесть течения при галактоземии определяется гетерогенностью мутаций, степенью ферментативной недостаточности и скоростью перевода ребенка на безлактозную диету. Генетические исследования расширяют наше представление о многообразии вариантов заболевания и позволяют проследить клинико-генетические соответствия.

Список литературы / References

1. Kikuchi A., Voda Yu., Ahura T., Kure S. Discovery of GALT deficiency (galactosemia type IV) and the newborn screening system for galactosemia in Japan. *Int. J. Neonatal screening*. 2021; 7: 68. DOI: 10.3390/ijns7040068
2. Demirbas D., Coelho A. I., Rubio-Gozalbo M. E., Berry G. T. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018; 83: 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.025>
3. Гудков Р. А., Дмитриев А. В., Федина Н. В., Петрова В. И., Терехина Т. А., Сологуб А. Е. Дифференциальная диагностика прямой билирубинемии в детском возрасте (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2024; 32 (2): 315–328. DOI: 10.17816/PAVLOVJ188846
4. Gudkov R. A., Dmitriyev A. V., Fedina N. V., Petrova V. I., Teryokhina T. A., Sologub A. E. Differential Diagnosis of Conjugated Hyperbilirubinemia in Infancy (Literature Review). *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024; 32 (2): 315–328. (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ188846
5. Squires R. H. Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis*. 2008; 28 (2): 153–166. DOI: 10.1055/s-2008-1073115
6. Rokaitė R., Traberg R., Dženkaitis M., Kučinskienė R., Labanauskas L. Two Lithuanian Cases of Classical Galactosemia with a Literature Review: A Novel GALT Gene Mutation Identified. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56 (11): 559. DOI: 10.3390/medicina56110559
7. Applebaum MN, Thaler MM. Reversibility of extensive liver damage in galactosemia. *Gastroenterology*. 1975; 69 (2): 496–502.
8. Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, Mandato C, Rosa N, Vajro P. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (1): 1–8. DOI: 2019.11.009
9. Koss K., Doran., Ovoye S. et al. Classical galactosemia in Ireland: morbidity, complications and treatment results. *J Inher Metab Dis*. 2013; 36:21–27.
10. Porta F., Pagliardini S., Pagliardini V. et al. Newborn screening for galactosemia: 30 years of experience in one center. *The world of J. Pediatrician*. 2015; 11: 160–164. DOI: 10.1007/s12519-015-0017-3
11. Demirbas D., Coelho A. I., Rubio-Gozalbo M. E., Berry G. T. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018 Jun; 83: 188–196. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.025
12. Voskoboeva E. Yu., Baidakova G. V., Denisenkov A. I. et al. Galactosemia in Russia: molecular genetic features, neonatal screening, confirmatory diagnosis. *Medical genetics*. 2009; 6 (84): 25–33.
13. Berry G. T. Classical galactosemia and the clinical variant of galactosemia. In: Adam M., Mirza G. M., et al. *Reviews of genes*. University of Washington; Seattle, Washington, USA: 2000. PP. 1993–2022.
14. Calderon F. R., Phansalkar A. R., Crockett D. K., Miller M., Mao R. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat*. 2007; 28 (10): 939–943.
15. Bosch AM. Galactosaemia – should it be screened in newborns? *Dev Period Med*. 2018; 22 (3): 221–224. DOI: 10.34763/devperiodmed.20182203.221224
16. Almenabawy N., Bahl S., Ostlund A. L., Ghai-Jain S., Sosova I., Chan A., Mercimek-Andrews S. Clinical and biochemical phenotypes, genotypes, and long-term outcomes of individuals with galactosemia type I from a single metabolic genetics center in Alberta. *Mol Genet Metab Rep*. 2024; 38: 101055. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101055>
17. Kolb M. A., Mansour L., William Shaker Basanti C., El Garf W., Ali Giz, Mostafa El Sorogy S. T., Kamel I. E. M., Kamal N. M. Pilot study of classic galactosemia: Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res*. 2018; Feb 23; 12: 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.02.001>
18. Therrell B. L. Jr., Lloyd-Puryear M. A., Camp K. M., Mann M. Y. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab*. 2014; 113: 14–26.
19. Петрова Е. И. Здоровье беременных, рожениц, родильниц и новорожденных (по материалам Рязанской области). Е. И. Петрова. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013; (2): 53–58. – EDN SVITF.

- Petrova E.I. Health of pregnant women, women in labor, women in labor and newborns (based on materials from the Ryazan region. Science of the young [Eruditio Juvenium]. 2013; 2: 53–58.
19. Choi R., Jo K.I., Ko D.H., et al. Novel GALT variations and mutation spectrum in the Korean population with decreased galactose-1-phosphate uridylyltransferase activity. BMC Med Genet 15, 94 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0094-5>
 20. Rokaitė R., Traberg R., Dženkaitis M., Kučinskienė R., Labanauskas L. Two Lithuanian Cases of Classical Galactosemia with a Literature Review: A Novel GALT Gene Mutation Identified. Medicina (Kaunas). 2020 Oct 25; 56 (11): 559. DOI: 10.3390/medicina56110559. PMID: 33113773; PMCID: PMC7693318.
 21. Ohlsson A., Hunt M., Wedell A., von Döbeln U. Heterogeneity of disease-causing variants in the Swedish galactosemia population: Identification of 16 novel GALT variants. J Inher Metab Dis. 2019 Sep; 42 (5): 1008–1018. DOI: 10.1002/jimd.12136. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31194895.
 22. Maroulis V., Agathangelidis A., Skouma A., Sdogou T., Papadakis MN, Papakonstantinou E., Girginoudis P., Vorgias CE, Aleporou V., Kollia P. Molecular characterization of novel and rare DNA variants in patients with galactosemia. Front Genet. 2023 Nov 27; 14: 1266353. DOI: 10.3389/fgene.2023.1266353. PMID: 38090149; PMCID: PMC10711677.
 23. Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И. и др. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. Медген 2009; 8 (6): 25–33. Voskoboieva E.Y., Baidakova G.V., Denisenkov A.I. et al. Galactosemia in Russia: the molecular genetic characteristics, neonatal screening, confirming the diagnosis. Med gen 2009; 8 (6): 25–33. (In Russ.).
 24. Клинические рекомендации. Нарушения обмена галактозы (Галактоземия). Год утверждения: 2021. ID: 375/3 Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/375_3 (дата обращения: 31.08.2021). Clinical guidelines. Galactose metabolism disorders (Galactosemia). Year of approval: 2021. IDKR375/3. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/375_3 (date of access: 08/31/2021).

Статья поступила / Received 05.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 20.02.2025
Принята в печать / Accepted 15.03.2025

Сведения об авторах

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: aakavd@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 9059-2164. ORCID: 0000-0003-3623-5752
Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: k2ataka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2960-7044
Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: comancher@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0836-7539
Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: gtpf17@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5122-4723
Боженнова Лариса Владимировна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных, недоношенных и детей раннего возраста². E-mail: lv.bozennova@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

² ГБУ РО «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой», Рязань, Россия

Автор для переписки: Федина Наталья Васильевна. E-mail: k2ataka@mail.ru

About authors

Dmitriev Andrey V., DM Sci (habil.), professor, head of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: aakavd@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 9059-2164. ORCID: 0000-0003-3623-5752
Fedina Natalia V., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: k2ataka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2960-7044
Gudkov Roman A., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: comancher@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0836-7539
Petrova Valeria I., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: gtpf17@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5122-4723
Bozhenova Larisa V., neonatologist at Dept of Pathology of Newborns, Premature Infants and Young Children². E-mail: lv.bozennova@yandex.ru

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N. V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

Corresponding author: Fedina Natalia V. E-mail: k2ataka@mail.ru

Для цитирования: Дмитриев А.В., Федина Н.В., Гудков Р.А., Петрова В.И., Боженнова Л.В. Клинический случай галактоземии I типа у ребенка с компаунд-гетерозиготной мутацией в гене GALT: C.267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p. Gln188Arg). Медицинский алфавит. 2025; (6): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-22-25>

For citation: Dmitriev A.V., Fedina N.V., Gudkov R.A., Petrova V.I., Bozhenova L.V. A clinical case of galactosemia type I in a child with a compound heterozygous mutation in the gene: C.267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p. Gln188Arg). Medical alphabet. 2025; (6): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-22-25>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-6-25-28

Клиническая гетерогенность и некоторые клинико-генетические варианты воспалительных заболеваний кишечника

А. М. Першко, Г. И. Исмаилова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение воспалительных заболеваний кишечника характеризуется динамичностью и новыми открытиями. Стремление к персонализированной терапии этой категории пациентов настоятельно диктует необходимость расшифровки генетической архитектуры язвенного колита и болезни Крона. Завершение проекта «Геном человека» ознаменовалось открытием более 240 генетических полиморфизмов при воспалительных заболеваниях кишечника. Сопоставление клинических и генетических признаков подтвердило существование различных клинико-генетических фенотипов язвенного колита и болезни Крона, множества вариантов риска и позволило пролить свет на ключевые патогенетические механизмы. К ним относятся механизмы поломки в работе врожденного иммунитета и процессов аутофагии, нарушения дифференцировки лимфоцитов и хемотаксиса. Внедрение в клиническую практику этих положений сможет не только улучшить диагностический процесс, но и в значительной мере будет способствовать проведению персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, болезнь Крона, генетика, клинико-генетические варианты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical heterogeneity and some clinical and genetic variants of inflammatory bowel diseases

A. M. Pershko, G. I. Ismailova

Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The study of inflammatory bowel diseases is characterized by dynamism and new discoveries. The desire for personalized therapy for this category of patients urgently dictates the need to decipher the genetic architecture of ulcerative colitis and Crohn's disease. The completion of the human genome project was marked by the discovery of more than 240 genetic polymorphisms in inflammatory bowel diseases. Comparison of clinical and genetic features confirmed the existence of various clinical and genetic phenotypes of ulcerative colitis and Crohn's disease, many risk options and shed light on key pathogenetic mechanisms. These include mechanisms of breakdowns in the innate immune system and autophagy processes, impaired lymphocyte differentiation and chemotaxis. The introduction of these provisions into clinical practice will not only improve the diagnostic process, but will also significantly contribute to personalized therapy.

KEYWORDS: ulcerative colitis, Crohn's disease, genetics, clinical and genetic variants

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), к которым традиционно относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), страдают более 2,5–3,0 млн человек в Западной Европе и более 3,1 млн человек в Северной Америке с глобальным ростом заболеваемости в мире, включая Российскую Федерацию. Ситуация усугубляется молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов.

Причины и механизмы ВЗК до конца не познаны. Высказываются различные гипотезы: инфекционная, сосудистая, иммунологическая, гигиеническая и др., призванные объяснить суть происходящих изменений при ЯК и БК. Каждая из них привнесла определенное рациональное зерно в понимание патогенеза, однако не объясняла глубинную сущность этих заболеваний. Вместе с тем мало кто из авторитетных авторов сомневается в том, что какой бы сценарий ни инициировал ЯК или БК, в конечном итоге это всегда результат генетически детерминированного взаимодействия лимфоидной ткани кишечника с микробиомом кишечника (бактериальные, вирусные и грибковые антигены), который и приводит к аномальному воспалительному процессу. Возможно ли развитие аналогичного процесса у практически здоровых лиц? Наверное, нет, поскольку воздействие инфекционного или аллергического агента вызывает острое воспаление и всегда сопровождается полным выздоровлением. В этом контексте чрезвычайно важной представляется характеристика особенностей хозяина. Такой подход в изучении ВЗК предопределяет существование различных клинико-генетических фенотипов ВЗК, различающихся тяжестью течения и прогнозом, а следовательно, и подходами к терапии [1, 2].

Два признанных типа иммунитета – врожденный и адаптивный. Хотя врожденный иммунитет относительно неспецифичен, однако это первая линия защиты организма от многих бактериальных и вирусных патогенов. В организме он представлен группой полиморфноядерных (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы) и мононуклеарных

(моноциты, НК-клетки) клеток, системой комплемента, избранной группой рецепторов распознавания, механизмами аутофагии, а также определенной системой регулирующих цитокинов и их рецепторов. При этом генетические ошибки врожденной иммунной системы включают в себя нарушения рецепторов распознавания образов (NOD2/CARD 15, антигены HLA), механизмы аутофагии (ATG16L1, IRGM), регулирующих цитокинов (наличие антител к гранулоцитарно-макрофагальным факторам роста, гены первичных иммунодефицитов и др.) и др.

Так, хорошо уже известен ген БК NOD2/CARD 15 (локус 1 ВЗК, расположенный на 16-й хромосоме) с тремя вариантами полиморфизмов: две миссенс-мутации – R702W, rs2066844 и G908R, rs2066845, а также мутация со сдвигом рамки считывания 1007fsinsC, rs41450053 [3, 4]. Варианты NOD2/CARD 15 встречаются у 35–45 % пациентов с БК, за исключением скандинавских, ирландских пациентов, и отсутствуют в афроамериканской популяции. Продукт гена представляет собой цитозольный белок, который экспрессируется преимущественно на макрофагах и дендритных клетках, а также в большом количестве на клетках Панета. Этот белок связывается с мурамилдипептидом – компонентом грамположительных и грамотрицательных бактерий, что приводит к активации сигнальных путей, опосредованных нуклеарным фактором NFκB. Последний является основным транскрипционным регулятором выработки провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли. Кроме того, клеткам Панета принадлежит важнейшая роль во врожденной защите хозяина благодаря своей способности секретировать антимикробные пептиды и α-дефензины. Установлено, что у генетически модифицированных мышей наблюдается снижение экспрессии α-дефензина в клетках Панета и усиление системной транслокации *Listeria monocytogenes*, а также увеличение общей бактериальной нагрузки в просвете кишечника. Сходным образом изменяется функция клеток Панета у гомозиготных пациентов БК с полиморфизмом NOD2/CARD 15 [5].

Идентификация генетических полиморфизмов NOD2 открывает новые перспективы его потенциальной роли в клинической практике. Может ли обнаружение генетических полиморфизмов NOD2 использоваться в диагностическом процессе? Ответ, безусловно, да. Наличие клинической картины эрозивно-язвенного поражения кишечника с полиморфизмом NOD2 является веским основанием для постановки диагноза БК. Это принципиальное положение для пациентов с ВЗК, когда речь идет о необходимости проведения тотальной колоноэктомии. Во-вторых, наличие мутации R 702W в NOD2 увеличивает риск периаанальной болезни БК. В-третьих, наличие генетических полиморфизмов NOD2 позволяет с высокой вероятностью прогнозировать стенозирующую форму БК с поражением дистального отдела подвздошной кишки. При этом важно также отметить, что у подавляющего большинства людей, которые несут мутации NOD2 или даже являются гомозиготами по мутациям NOD2, БК не развивается.

В 2016 г. Нобелевская премия по физиологии присуждена японскому ученому Есинори Осуми. Открытия автора привели к новой парадигме в нашем понимании о фундаментальной роли и значимости аутофагии для множества физиологических процессов, включая ответ на бактериальную и вирусную инфекцию. Лауреат премии и его коллеги стали первыми учеными, которые смогли идентифицировать гомологи ATG у млекопитающих, а в 2007 г. был идентифицирован первый нуклеотидный полиморфизм гена ATG16L1, и несколько позже – полиморфизм генов IRGM и LRRK2, которые ассоциировались с развитием БК. В ряде работ показано [6, 7], что однонуклеотидные полиморфизмы (rs2241880, Thr300Ala) в ATG16L1 функционируют в процессах аутофагии, системе клеточной рециркуляции, которая помогает в секвестрации внутриклеточных бактерий и секреции антимикробного пептида клетками Панета. Чрезвычайно важным является и тот факт, что наличие полиморфизма T300A в ATG16L1 сопровождается тенденцией к увеличению рода *Bacteroides*, повышением численности *B. Fragilis* и значительным увеличением вида *Bacteroides caccae*. Напротив, численность клостридиальной флоры при этом уменьшается. Полученные результаты свидетельствуют, что присутствие нуклеотидного полиморфизма T300A потенциально может изменять конфигурацию кишечной микробиоты хозяина с изменением численности бактерий. Вместе с тем в двух клинических отчетах [8, 9], посвященных изучению БК, было установлено, что назначение пациентам индукторов аутофагии – эверолимуса и другого аналога рапамицина – сиролимуса – сопровождалось улучшением клинической симптоматики заболевания.

Гранулоциты являются ключевым компонентом врожденной иммунной системы, а вот важнейшим цитокином, регулирующим их созревание и выживание, является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Общеизвестно, что ГМ-КСФ представляет собой гемопоэтический фактор роста, способствующий выживанию и активации макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов, а также дендритных клеток. В организме

человека он секретируется в виде мономера различными типами клеток: Т-лимфоцитами, макрофагами, эндотелиальными, эпителиальными и мезотелиальными клетками, хондроцитами, а также фибробластами в ответ на провоспалительные стимулы (ЛПС, IL-1 и TNF- α). В свою очередь, рецептором к ГМ-КСФ является гетеродимер, состоящий из α -субъединицы, специфичной для связывания ГМ-КСФ, и сигнальной β -субъединицы [10]. При этом ключевая роль в передаче сигнала при взаимодействии цитокина с рецептором принадлежит тирозинкиназе JAK2, с помощью которой осуществляются процессы фосфорилирования тирозина β -субъединицы. Растущее количество данных подтверждает мнение о том, что ГМ-КСФ [11, 12] играет важную роль в некоторых воспалительных и аутоиммунных реакциях в ответ на инфекцию, но лишь немногие исследования рассматривают его значимость и функциональное предназначение в желудочно-кишечном тракте. Среди эпителиальных клеток тонкой кишки человека ГМ-КСФ был идентифицирован исключительно в клетках Панета [10]. Примечательно, что в собственной пластинке тонкого кишечника крыс ГМ-КСФ был также обнаружен и в некоторых моноклеарных клетках [13]. Предполагается, что этот цитокин модулирует функциональную активность гемопоэтических стволовых клеток и пролиферативную активность клеток крипт у мышей, следовательно, может играть важную роль в поддержании функции кишечного барьера в тонкой кишке.

Установлено, что в сыворотке крови здоровых людей определяются лишь низкие уровни аутоантител к ГМ-КСФ [14]. При этом у детей с БК и поражением подвздошной кишки, но не с поражением толстой кишки, антитела обнаруживаются в более высоких концентрациях и достоверно коррелируют с тяжестью заболевания [15–17]. У взрослых, по данным Wright S. S. et al. (2018), высокие концентрации антител к ГМ-КСФ $\geq 1,6$ мкг/мл определялись у 49% пациентов с БК и у 24% – с ЯК. Примечательным является и тот факт, что повышенный уровень антител к GM-CSF также наблюдался у здоровых братьев и сестер пробандов этих пациентов. Кроме того, повышенный уровень аутоантител ассоциировался с повышенной проницаемостью кишечника и стенозирующим фенотипом БК [18].

Особый интерес представляет сочетание первичного иммунодефицита (ПИД) и ВЗК. Общеизвестно, что ПИД представляют собой гетерогенную группу более чем из 330 различных расстройств с примерно 300 генами [19, 20]. При этом спектр врожденных ошибок иммунитета может представлять собой ВЗК-подобный фенотип в качестве начального проявления заболевания. В случае начала заболевания в возрасте до 6 лет – это, как правило, ПИД с фенотипом ЯК или БК с моногенным типом наследования. Существует только несколько моногенных дефектов, которые приводят к преобладающему фенотипу ВЗК, включая ADAM17, IL-10, IL-10RA, IL-10RB, GUCY2C, IL-21, LRBA, TTC7A и XIAP. В старших возрастных группах пациентов уже отмечается полигенный тип наследственной предрасположенности с заметным обогащением (в 4,9 раза) генами первичных иммунодефицитов. Гены, участвующие

в этом перекрытии, коррелируют с пониженными уровнями циркулирующих Т-клеток, памяти лимфоцитов или регуляторных Т-клеток. Идентификация этих генных дефектов предоставила подтверждение концепции генетической диагностики и расслоенного терапевтического выбора, формируя наше понимание об иммунной системе и иллюстрируя молекулярные механизмы, лежащие в основе тонкого баланса в поддержании гомеостаза в кишечнике. Важно отметить, что процент пациентов с генетически диагностированным ПИД-ВЗК варьирует между разными клиническими центрами и колеблется от 5 до 31 %. Это довольно сложная категория пациентов, однако выявление основного патогенетического пути может оказаться полезным в выборе таргетной терапии. Примечательно, что пересадка костного мозга позволяет добиваться полного излечения таких пациентов.

Таким образом, проведенный анализ литературы и результаты собственных наблюдений позволяют предложить новые и весьма перспективные направления в диагностике и терапии ВЗК, суть которых сводится к следующим положениям.

- Повышение эффективности управления ростом заболеваемости БК и ЯК за счет диагностики доклинической стадии ВЗК и возможностей современной превентивной терапии (определение антител к гранулоцитарно-макрофагальному фактору роста).
- Выделение клинико-генетических фенотипов БК с возможностью модификации терапии у этой категории пациентов.
- Повышение эффективности терапии у пациентов с фенотипом ЯК и БК и наличием антител к ФМ-КСФ. Ингибирование одного из этих звеньев воспалительного процесса у этой категории пациентов с использованием препаратов биологической терапии закономерно сопровождается снижением активности воспалительного процесса, однако развития второй фазы воспаления, призванной обеспечить процессы регенерации, при таком лечении не наступает. Возможным решением данной проблемы могло бы быть использование макрофагальных факторов роста, клиническая эффективность которых подтверждена в ряде клинических исследований.
- Принятый континуум фенотипов ВЗК призван обеспечить расширение горизонтов для проведения дальнейших исследований и разработки универсальных методов лечения. Дело в том, что каждый пациент

имеет индивидуальные факторы риска и индивидуальные патофизиологические механизмы для развития заболевания.

Список литературы / References

1. Cleynen I., Boucher G., Jostins L. et al. International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016; 387: 156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1)
2. Гриневич В.Б., Першко А.М., Волга Н.В., Иванюк Е.С., Селиверстов П.В. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. Медицинский Совет. 2023; 23: 149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>
3. Grinevich V.B., Pershko A.M., Volga N.B., Ivanyuk E.S., Seliverstov P.V. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023; 23: 149–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>
4. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31; (411): 599–603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
5. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 31. 411(6837): 603–6. <https://doi.org/10.1038/35079114>
6. Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Human defensins in Crohn's disease. *Chem Immunol Allergy*. 2005; 86: 42–54. <https://doi.org/10.1159/000086672>
7. Lapaquette P, Thi Thu Nguyen H, Faure M. L'autophagie garante de l'immunité et de l'inflammation. *Médecine. Sciences*. 2017; 33: 305–311. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173303018>
8. Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer M-A, et al. Autophagy and crohn's disease. */// Innate Immun*. [Internet]. 2013; 5: 434–443. <https://doi.org/10.1159/000345129>
9. Dumortier J, Lapalus M-G, Guillaud O, et al. Everolimus for refractory Crohn's disease: a case report. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 874–877. <https://doi.org/10.1002/ibd.20395>
10. Massey DCO, Bredin F, Parkes M. Use of sirolimus (rapamycin) to treat refractory Crohn's disease. *Gut*. 2008; 57: 294–296. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.15729>
11. Hansen G, Hercus TR, McClure BJ, et al. The structure of the GM-CSF receptor complex reveals a distinct mode of cytokine receptor activation. *Cell*. 2008; 134: 496–507. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.053>
12. Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood*. 2010; 116: 4848–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286161>
13. Karner J, Meager A, Laan M, et al. Anti-cytokine autoantibodies suggest pathogenetic links with autoimmune regulator deficiency in humans and mice. *Clin. Exp. Immunol*. 2013; 171: 263–72. <https://doi.org/10.1111/cei.12024>
14. Fukuzawa H, Sawada M, Kayahara T, et al. Identification of GM-CSF in Paneth cells using single-cell RT-PCR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 312: 897–902. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.009>
15. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009; 113: 2547–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-155689>
16. Denson LA, Jurickova I, Kams R, et al. Genetic and transcriptomic variation linked to neutrophil granulocyte-macrophage colony-stimulating factor signaling in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 2018: 265. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy265>
17. Han X, Uchida K, Jurickova I, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1261–71. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.046>
18. Nylund C.M. et al. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and increased intestinal permeability in Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52. (5): 542–8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fe2d93>
19. Wright S.W., Trauvenicht A., Bonkowski E. et al. Familial Association of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018; 66 (5): 767–772. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001851>
20. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C. et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38: 129–143. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
21. Pazmandi J., Kolnichenko A., Ardy R. Ch., Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunological Reviews*. 2019; 287 (1). <https://doi.org/10.1111/immr.12726>

Статья поступила / Received 18.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 03.03.2025

Сведения об авторах

Першко Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей).
ORCID: 009-0009-9562-3529

Исмаилова Гюнай Исмаиловна, клинический ординатор 2-го курса по специальности «гастроэнтерология». ORCID: 0000-0002-0071-2791

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Першко Анатолий Михайлович. E-mail: ampershko@gmail.com

About authors

Pershko Anatoliy M., DM Sci (habil.), gastroenterologist, associate professor at the 2nd Dept of Advanced Medical Training of Physicians.
ORCID: 0009-0009-9562-3529

Ismailova Gunay I., 2nd year clinical resident in the specialty Gastroenterology.
ORCID: 0000-0002-0071-2791

Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Pershko Anatoliy M. E-mail: ampershko@gmail.com

Для цитирования: Першко А.М., Исмаилова Г.И. Клиническая гетерогенность и некоторые клинико-генетические варианты воспалительных заболеваний кишечника. Медицинский алфавит. 2025; (6): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-25-28>

For citation: Pershko A.M., Ismailova G.I. Clinical heterogeneity and some clinical and genetic variants of inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2025; (6): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-25-28>



Пищевые привычки, уровень тревоги и стресса, качество жизни у студентов лечебного факультета НГМУ с гастроинтестинальными симптомами

Ю. В. Макарова, Ю. А. Кулыгина, В. А. Мараховская, А. О. Григорова,
Е. В. Гончарук, М. Ф. Осипенко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность гастроинтестинальных (ГИ) симптомов во взаимосвязи с характером и особенностями питания, уровнем депрессии и тревоги, качеством жизни (КЖ) среди молодежи.

Материалы и методы: проведено анонимное онлайн-анкетирование 100 студентов для определения особенностей питания, наличия ГИ симптомов, уровня тревоги, депрессии, КЖ.

Результаты и их обсуждение: выявлены следующие ГИ проявления: синдром диспепсии – 45 %, изжога – 25 %, отрыжка – 20 %, метеоризм – 60 %, диарея – 7 %, запоры – 12 %. Уровень тревоги повышен у 48 % студентов, депрессия у 18 % студентов. Тревога увеличивает шансы наличия синдрома диспепсии в 3,5 раза ($p = 0,008$), симптома отрыжки в 3,2 раза ($p = 0,021$), изжоги в 2,6 раза ($p = 0,046$). Депрессия повышает шансы наличия симптома отрыжки в 6,8 раза ($p = 0,022$), запоров в 4,3 раза ($p = 0,026$), ожирения в 3,5 раза ($p = 0,040$). Достаточное употребление фруктов снижает шансы наличия депрессии OR 0,4 ($p = 0,0001$); а дефицит клетчатки увеличивает шансы синдрома диспепсии OR 4,7 ($p = 0,013$), питание готовой пищей ассоциировано с синдромом диспепсии (эпигастральная боль) OR 1,2 ($p = 0,038$). У студентов с ГИ симптомами выявлено снижение КЖ по шкале «физическая боль», ассоциированного с депрессией и тревогой.

Выводы: выявлено, что тревога ассоциирована с наличием диспепсии (OR 3,5), отрыжки (OR 3,2) и изжоги (OR 2,6), а депрессия с наличием отрыжки (OR 6,8), запоров (OR 4,3), ожирением (OR 3,5). Дефицит клетчатки, питание готовой пищей повышают риски наличия синдрома диспепсии (OR 4,7; OR 1,2 соответственно). У студентов, имеющих ГИ симптомы, выявлено снижение КЖ по шкале «физическая боль», ассоциированного с депрессией и тревогой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога, депрессия, функциональная патология, диспепсия, запоры, диарея, изжога, пищевые привычки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eating habits, anxiety and stress levels, quality of life in students of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University with gastrointestinal symptoms

Yu. V. Makarova, Yu. A. Kulygina, V. A. Marakhovskaya, A. O. Grigorova,
E. V. Goncharuk, M. F. Osipenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Purpose of the study: to study the prevalence of gastrointestinal (GI) symptoms in relation to the nature and characteristics of nutrition, the level of depression and anxiety, and quality of life (QOL) among young people.

Materials and methods: An anonymous online survey of 100 students was conducted to determine: dietary habits, presence of GI symptoms, level of anxiety, depression, QOL.

Results and discussion: the following GI manifestations were identified: dyspepsia syndrome – 45 %, heartburn – 25 %, belching – 20 %, flatulence – 60 %, diarrhea – 7 %, constipation – 12 %. The level of anxiety was increased in 48 % of students, depression in 18 % of students. Anxiety increases the chances of having dyspepsia syndrome by 3.5 ($p = 0,008$), belching symptoms by 3.2 times ($p = 0,021$), and heartburn by 2.6 times ($p = 0,046$). Depression increases the odds of having belching symptoms by 6.8 times ($p = 0,022$), constipation by 4.3 times ($p = 0,026$), and obesity in students by OR 3.5 ($p = 0,040$). Adequate fruit consumption reduces the odds of depression OR 0.4 ($p = 0,0001$); and fiber deficiency increases the chances of dyspepsia syndrome OR 4.7 ($p = 0,013$), eating prepared food increases the chances of dyspepsia syndrome (epigastric pain) OR 1.2 ($p = 0,038$). Students with GI symptoms showed a decrease in quality of life on the “physical pain” scale, associated with depression and anxiety.

Conclusions: it was found that anxiety is associated with the presence of dyspepsia (OR 3.5), belching (OR 3.2) and heartburn (OR 2.6), and depression with the presence of belching (OR 6.8), constipation (OR 4.3), obesity (OR 3.5). Fiber deficiency and eating prepared foods increase the risk of dyspepsia syndrome (OR 4.7; OR 1.2, respectively). Students with GI symptoms showed a decrease in quality of life on the “physical pain” scale, associated with depression and anxiety.

KEYWORDS: anxiety, depression, functional pathology, dyspepsia, constipation, diarrhea, heartburn, eating habits.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП), согласно Римским критериям IV, именуются как «нарушения взаимодействия по оси мозг –

желудочно-кишечный тракт», встречаются примерно в 40 % случаев всех обращений пациентов к гастроэнтерологам [1, 2]. В патогенезе функциональных

заболеваний имеет значение взаимодействие разных факторов, среди них: психосоциальные, физиологические (повышенная висцеральная чувствительность, изменения моторики, иммунная дисфункция, изменения микробиоты, алиментарный фактор), генетические, социокультурные и средовые факторы [1–3]. По результатам систематического обзора 2022 г., включившего 348 исследований, выявлены факторы риска развития ФЗОП, связанных с абдоминальной болью у взрослых и детей. Ими стали: женский пол, острый гастроэнтерит в анамнезе, насилие, длительный стресс, психологические расстройства, соматические симптомы и нарушения сна. У взрослых дополнительными факторами риска являются: ожирение, курение и избыточное использование медикаментов [4]. Традиционно считается, что в группе риска по развитию ФЗОП лица молодого возраста – до 40 лет, имеющие высшее образование, высокий уровень психоэмоциональных нагрузок, что в большей мере присуще молодежи, в том числе студентам вузов [5, 6]. Ведущую роль в развитии функциональной патологии, по мнению экспертов в области ФЗОП, отводят психосоциальным факторам [1]. Во всем мире все чаще сообщается о распространенности депрессии, тревоги среди студентов-медиков. Например, распространенность стресса среди студентов-медиков бакалавриата в Соединенных Штатах 26%, Великобритании 31,2%, Малайзии 41,9%, Нигерии 94,2% и Эфиопии 52,4% [6, 7]. Однако зачастую некоторые факторы присутствуют в симбиозе, вероятно, потенцируя действия друг друга [8, 9]. В недавних работах среди студентов вузов в Испании и США показано, что нездоровые привычки питания (чрезмерное потребление сладостей и недостаточное количество молочных продуктов) распространены среди студентов и связаны с тревогой, стрессом и депрессией, нарушением сна. Более тяжелые симптомы тревоги у студентов были связаны с повышенным голодом, эмоциональным перееданием, измененными реакцией на еду и чувством насыщения, а также снижением удовольствия от употребления пищи [6, 10, 11]. И наоборот, по-видимому, рацион питания может оказать влияние на психическое состояние. Так, в нидерландском исследовании, опубликованном в 2019 г., при обследовании 1634 человек выявлено, что у 25,3% опрошенных наблюдаются признаки тревожного или депрессивного расстройства. При оценке рациона питания более низкие шансы наличия депрессии OR 0,77 [95% CI 0,66–0,90] и тревоги OR 0,13, [95% CI 0,18–0,08] ассоциированы со средиземноморской диетой, большим потреблением неочищенных зерновых и овощей OR 0,82, [95% CI 0,71–0,96] [12]. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии и связи различных факторов на развитие ФЗОП в нашей популяции среди молодежи.

Цель исследования: изучить распространенность гастроинтестинальных симптомов во взаимосвязи с характером и особенностями питания, уровнем депрессии и тревоги, качеством жизни среди молодежи путем анкетирования.

Материалы и методы

На базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ) Минздрава России после одобрения Локальным этическим комитетом в период с 01.2024 – по 02.2024 г. проведено одномоментное (поперечное) наблюдательное добровольное исследование с участием 100 студентов 2–4-х курсов лечебного факультета. Все участники подписали форму добровольного информированного согласия на участие в данном исследовании.

Анонимное анкетирование проводилось в приложении Google Forms. Разработанный авторами опросник включал вопросы для определения: гендерной и этнической принадлежности, возраста, роста-весовых показателей, особенностей питания (частота, регулярность и способы приготовления пищи, сбалансированность рациона и пр.), наличия гастроинтестинальных симптомов за последние 6 месяцев, особенностей проживания студентов (в семье, в общежитии и пр.), уровня тревоги и стресса, качества жизни.

Особенности питания и респондентов оценивали с использованием метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания, опросника оценки пищевых привычек Manual CINDI, фрагмента опросника, разработанного в Омской государственной медицинской академии в 2004 г., рекомендованных для проведения социологических исследований оценки здоровья населения [13–15]. Для оценки наличия гастроинтестинальных симптомов составлен опросник на основании отечественных и международных критериев диагностики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с применением русскоязычной версии опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), валидизированного исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) в 2000 г., который признан надежным и чувствительным, рекомендован для проведения популяционных исследований качества жизни в гастроэнтерологии у жителей России, а также Бристольской шкалы формы кала (англ. Bristol Stool Form Scale) [16, 17]. Опросник состоит из 16 пунктов, позволяющий оценить рефлюкс-синдром, диспептический синдром, диарейный синдром, синдром запора.

Для оценки уровня тревоги и депрессии студентов применялась валидизированная русскоязычная версия опросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» [18]; уровень качества жизни оценивали с помощью стандартизованного опросника SF-36, адаптированного Институтом клинико-фармакологических исследований на русский язык [19].

Статистический анализ осуществлялся с применением Microsoft Office Excel, 2010, пакетов программ Statistical Package for Social Sciences (SPSS 19.0). Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартное отклонение среднего. Показатели, характеризующие качественные признаки, представлены в виде абсолютных чисел и/или относительной величины в процентах (%). Оценка

Таблица 1
Распределение студентов по индексу массы тела (ВОЗ, 2004 г., МКБ 10)

Показатели ИМТ	Тяжелая белково-энергетическая недостаточность	Легкая белково-энергетическая недостаточность	Нормальные значения ИМТ	Избыточный ИМТ	Ожирение 1 степени	Ожирение 2 степени
Количество (n=%)	2	13	72	18	3	1

нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах проводилось с использованием критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Количественные признаки оценивались по критерию Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05. Для определения связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Отношение шансов или относительный риск (OR) с доверительными интервалами (95 % CI) рассчитывали по таблицам сопряженности.

Результаты и обсуждение

Из 100 студентов НГМУ, принявших участие в анкетировании, – 74 % ($n=74$) девушек, 26 % ($n=26$) юношей. Средний возраст студентов составил $20,33 (\pm 0,93)$ года от 19 до 24 лет. Индекс массы тела (ИМТ) студентов варьировал от 14 до 37 кг м^2 , в среднем составил $21,98 (\pm 3,79) \text{ кг/м}^2$. Распределение студентов по ИМТ представлено в таблице 1.

Большая часть студентов – 96 % ($n=96$) европеоидной и 4 % ($n=4$) монголоидной расы. Среди студентов 32 % ($n=32$) опрошенных проживают в семье с родителями, 7 % ($n=7$) в собственной семье, самостоятельно 61 % ($n=61$).

При анализе частоты гастроинтестинальных симптомов выявлено, что у 82 % ($n=82$) студентов присутствует один или сочетание двух и более проявлений, среди них: метеоризм – 60 %, синдром диспепсии – 45 % (13 % – синдром эпигастральной боли, 16 % – постпрандиальный дистресс-синдром, 16 % – сочетанный вариант синдрома диспепсии) (рис. 1),

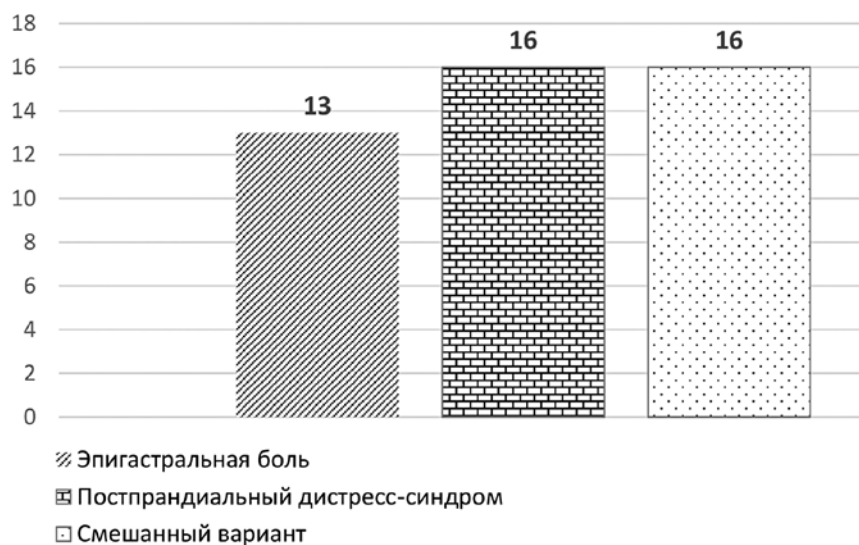


Рисунок 1. Варианты синдрома диспепсии у студентов НГМУ (%)

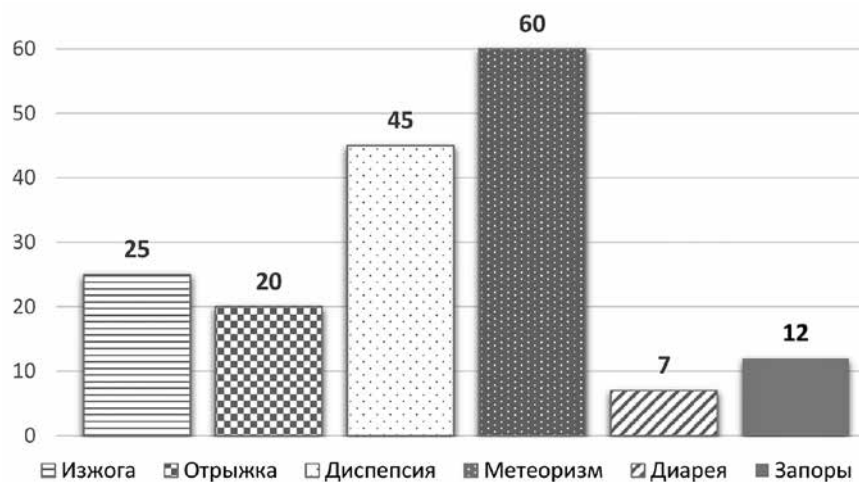


Рисунок 2. Частота гастроинтестинальных симптомов у студентов НГМУ (%)

изжога беспокоит 25 % студентов, отрыжка – 20 %, диарея – 7 %, запоры – 12 % (рис. 2). Только у 18 % опрошенных какие-либо жалобы со стороны ЖКТ отсутствуют.

По данным литературы, частота встречаемости различных симптомов у студентов-медиков, которые могут соответствовать функциональным заболеваниям, значительно варьирует, что может быть связано с различным дизайном исследований, отличающимся количеством, возрастом респондентов, популяцией, особенностями питания и пр. Так, в своей работе Гаус О. В. и соавт. среди 3634 опрошенных студентов университета выявили синдромы: абдоминальной боли у 63,29 %, запора у 37,23 %, диареи у 33,43 %, у 38,7 % студентов симптомы соответствовали диагнозу СРК. Данные показатели выше полученных нами, вероятно, данный факт объясняется значительно разнящейся выборкой респондентов [5]. Наиболее приближенные данные к нашим получены Джаханом и соавт. в 2020 г. в поперечном исследовании среди студентов-медиков Омана, распространенными симптомами

были чувство постпрандиального переполнения (34,6%), вздутие живота (37%), абдоминальная боль (28,4%), диарея (7,4%) и запоры (28,4%) [20]. Кроме того, отмечено, что у студентов женского и мужского пола наблюдаются разные симптомы. В ряде работ показано, что часть симптомов – абдоминальная боль и симптомы со стороны кишечника (диарея, запоры, императивные позывы к дефекации и недержание стула) чаще беспокоили женщин, а мужчин – симптомы, связанные с пищеводом, – изжога, дисфагия, а также диспепсия [20, 21]. В целом многочисленные литературные данные указывают на большую распространенность функциональной патологии среди женщин [1, 4, 5], что ряд авторов связывает с меньшей стрессоустойчивостью, более высоким уровнем тревожности [20, 22]. В ходе статистического анализа по результатам нашей работы выявлено, что шансы наличия синдрома диспепсии по типу эпигастральной боли ниже у студентов мужского пола OR 0,3 (95 % CI 0,149–0,965; $\chi^2=4,285$, $p=0,038$). Каких-либо статистически значимых ассоциаций для студентов выявлено не было.

В работе корейских ученых показано, что 65 % студентов имеют более чем один симптом со стороны ЖКТ, а 31,1 % респондентов сообщали о наличии сочетания более трех симптомов со стороны ЖКТ, также отмечена связь между ростом уровня воспринимаемого стресса и количеством желудочно-кишечных симптомов [23].

Оценка уровня тревоги в нашей работе показала повышение ее уровня у 48 % студентов (субклинически выраженная тревога у 23 %, клинически выраженная тревога у 25 %). Признаки депрессии выявлены у 18 % опрошенных (субклинически выраженная депрессия у 13 %, клинически выраженная депрессия у 5 %). Причин для стресса в студенческой жизни достаточно много. Первая связана с академической сферой: «успеваемость» «частота экзаменов», «академическая нагрузка», «управление временем», а также некомфортные методы обучения; вторая: общие психологические факторы связаны со «страхами будущего», «чрезмерными родительскими ожиданиями», «тревогой» и «взаимодействием с представителями противоположного пола», атмосферой в коллективе [24, 25]. Влияние учебного процесса на стресс и здоровье студентов также зависит от продолжительности обучения. В работе 2020 г. в ходе опросов студентов 1–3-х курсов выяснилось, что показатели, отражающие физическое, эмоциональное и общее здоровье были самыми высокими на исходном уровне, наиболее низкими в конце первого года, на более старших курсах они улучшились, однако так и не достигли первоначального уровня [26]. Это подтверждают данные более раннего исследования во Вьетнаме, в котором среди вновь прибывших 400 студентов-медиков выявлена низкая распространенность ФЗОП – 10,3 %, из них на функциональную диспепсию пришлось 6,5 %, на синдром раздраженного кишечника – 5,5 %. Синдром перекреста симптомов ГЭРБ с ФЗОП присутствовал у 3,0 % участников [27]. Результаты нашего исследования также подтверждают связь между психическим состоянием и симптомами

со стороны ЖКТ. Выявлено, что клинически выраженная тревога увеличивает шансы наличия синдрома диспепсии в 3,5 раза (95 % CI 1,363–9,333; $\chi^2=7,125$, $p=0,008$), симптома отрыжки в 3,2 раза (95 % CI 1,160–9,235; $\chi^2=5,333$, $p=0,021$), изжоги в 2,6 раза (95 % CI 1,001–7,105; $\chi^2=4,000$; $p=0,046$). Клинически выраженная депрессия повышает шансы наличия симптома отрыжки в 6,8 раза (95 % CI 1,067–44,411; $\chi^2=5,263$, $p=0,022$), запоров в 4,3 раза (95 % CI 1,100–17,519; $\chi^2=4,985$, $p=0,026$).

По данным оценки опросника 24-часового (суточного) воспроизведения питания, в нашей работе только у 8 % ($n=8$) студентов рацион питания сбалансирован по качественному и количественному составу белков, жиров, углеводов, у остальных студентов выявлено избыточное употребление продуктов с повышенным содержанием быстрых углеводов (сладости, изделия из теста, сладкие напитки), жиров (полуфабрикаты). Достаточное употребление фруктов выявлено лишь у 17 % ($n=17$), овощей у 32 % ($n=32$), в целом клетчатки у 36 % ($n=36$) студентов. Питание, приготовленное в домашних условиях, отметили 26 % ($n=26$) респондентов, 10 % ($n=26$) студентов употребляют исключительно готовую пищу из магазинов или мест общественного питания, 64 % ($n=64$) сочетают разные варианты источников продуктов питания. Похожие результаты описаны в литературе. Согласно данным отечественных исследователей, в результате влияния тревоги и депрессии, например, в период сессии, у 93,8 % студентов происходит изменение пищевых привычек, питание становится нерациональным и несбалансированным. Около 62,3 % опрошенных ежедневно употребляют фастфуд, 65,8 % – кофе в большом количестве, 92,1 % заменяют прием пищи шоколадными изделиями [8, 9]. В работе 2019 г. Ramón-Arбуés E. и соавт. в выборке из 1055 студентов вузов выявили высокую распространенность нездорового питания, связанного с тревогой, депрессией и стрессом, которая составила 82,3 %, причем выше у женщин (84,8 % против 76,4 %) [28]. В другом международном исследовании были получены аналогичные нашим данным результаты, выявлено, что около 31,6 % студентов имеют нарушения пищевого поведения, характеризующиеся низким потреблением клетчатки (2,2–3,8 порции в день, при норме по рекомендациям ВОЗ 5 порций), чрезмерным потреблением жиров (закуски, фастфуд), ненормированным потреблением полуфабрикатов [29]. По результатам опросов 3335 студентов азиатскими исследователями выявлена положительная связь между чрезмерной отрыжкой и высоким уровнем стресса, а также употреблением кофе не реже 1 раза в неделю, и отрицательная связь с употреблением продуктов из цельного зерна не реже одного раза в неделю [30]. В работе Gomathi K. G., Ahmed S. и соавт. «нерегулярные привычки в еде», «недостаток физических упражнений» и «отсутствие питательной диеты» называют дополнительным фактором стресса, особенно среди студентов, живущих вдали от своих семей, они чаще склонны пропускать приемы пищи или питаться нездоровой пищей, хотя и осознают это [24].

Результаты нашего исследования также выявили связь между компонентами рациона студентов и симптомами со стороны ЖКТ: недостаток клетчатки в рационе питания студентов в 4,7 раза увеличивает шансы наличия синдрома диспепсии (95 % CI 1,278–17,879; $\chi^2=6,192$, $p=0,013$), превалирование готовой пищи (полуфабрикаты, фастфуд и пр.) в рационе ассоциировано с наличием синдрома диспепсии по типу эпигастральной боли OR 1,2 (95 % CI 1,087–1,490; $\chi^2=4,299$, $p=0,038$). Кроме того, субклинически выраженная депрессия ассоциирована с наличием ожирения у студентов OR 3,5 (95 % CI 1,006–12,584; $\chi^2=4,239$, $p=0,040$). Это может говорить о взаимном влиянии «нездорового» питания на психическое состояние, приводящее к нарушениям пищевого поведения, и наоборот. Поскольку нами определено, что более низкие шансы наличия депрессии выявляются у студентов, употребляющих достаточное количество фруктов OR 0,4 (95 % CI 0,004–0,383; $\chi^2=14,805$, $p=0,0001$).

По результатам оценки уровня качества жизни в зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов полученные результаты в двух группах были сопоставимы. Различия получены лишь по шкале «физическая боль» (95 % CI 2,98–23,59, $p=0,047$). В группе студентов, имеющих какие-либо гастроинтестинальные жалобы, средний показатель шкалы, отражающий физическую боль, оказался статистически значимо выше, составил 23,29 ($\pm 2,28$). В группе студентов, не имеющих жалоб со стороны ЖКТ, составил 10,0 ($\pm 0,93$) (рис. 3).

Корреляционный анализ выявил ассоциации между показателями шкалы «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и наличием синдрома диспепсии по типу эпигастральной боли ($r=0,19$, $p=0,049$), а также синдромом диспепсии по типу постпрандиального дистресс-синдрома ($r=0,27$, $p=0,005$); между показателями шкалы «общее здоровье» и наличием синдрома диспепсии в целом ($r=0,23$, $p=0,026$). Показатели шкалы «физическая боль» коррелировали с субклинически выраженной тревогой ($r=0,35$, $p=0,001$), клинически выраженной тревогой ($r=0,38$, $p=0,001$), субклинически выраженной депрессией ($r=0,37$, $p=0,001$) и клинически значимо выраженной депрессией ($r=0,32$, $p=0,001$). Полученные в нашей работе ассоциации подтверждают работы последних лет. Zhao L., Zhang F. и соавт. выявили двунаправленную связь между более высоким уровнем проявлений со стороны ЖКТ и более низким уровнем качества жизни, посредническую роль между которыми играет пищевое поведение [31]. Среди студенток с синдромом раздраженного кишечника (СРК) были более высокие уровни стресса и более низкое качество жизни, чем у студенток без СРК [32].

С учетом полученных нами данных и совокупности данных похожих работ можно сделать выводы о целесообразности информирования студентов-медиков о необходимости снижения потребления нездоровой пищи, которые могут привести к ухудшению психологического здоровья, а вместе с тем и физического здоровья, и наоборот [28].

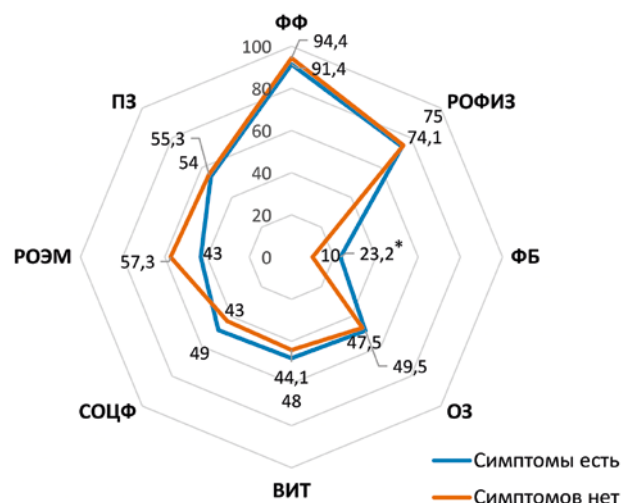


Рисунок 3. Сравнение средних показателей качества жизни у студентов в зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов. Примечание: * – $p < 0,05$ – сравнение достоверности между двух групп.

Здоровые привычки питания, позитивный настрой, регулярные физические нагрузки необходимы для хорошей успеваемости и умения справляться со стрессом [4, 24]. Кроме того, наряду со здоровым образом жизни, регулярным питанием, сном в течение как минимум шести часов некоторые авторы в борьбе со стрессом рекомендуют прибегать к альтернативным подходам (медитация, самогипноз и пр.) [33].

Выводы

Результаты проведенного исследования демонстрируют важную роль влияния тревоги и депрессии, особенностей питания на наличие гастроинтестинальных симптомов и качество жизни у студентов НГМУ. Выявлено, что тревога ассоциирована с наличием диспепсии (OR 3,5), отрыжки (OR 3,2) и изжоги (OR 2,6), а депрессия с наличием отрыжки (OR 6,8), запоров (OR 4,3), ожирением (OR 3,5). Несбалансированное питание с недостаточным употреблением клетчатки, питание готовой пищей (полуфабрикаты, фастфуд) повышают риски наличия синдрома диспепсии (OR 4,7; OR 1,2 соответственно). У студентов, имеющих гастроинтестинальные симптомы, выявлено снижение качества жизни по шкале «физическая боль», ассоциированного с депрессией и тревогой.

Список литературы / References

1. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. 2016, Vol. 150, iss. 6, pp. 1262–1279. DOI: 10.1053/j.gas-tro.2016.02.032.
2. Functional Gastroenterology: Assessing and Addressing the Causes of Functional Gastrointestinal Disorders. Paperback by Steven Sandberg-Lewis. March 17, 2017
3. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации РНМОТ и НОГР. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192 (8): 5–117.
4. Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional diseases of the digestive organs. Overlap syndromes. Clinical guidelines of the Russian National Research Medical Association and the Russian National Research Gastroenterology Association. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 192 (8): 5–117. (In Russ.).
5. Zia J. K., Lenhart A., Yang P. L., Heitkemper M. M., et al. Risk Factors for Abdominal Pain-Related Disorders of Gut-Brain Interaction in Adults and Children: A Systematic Review. Gastroenterology. 2022 Oct;163(4):995–1023.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.028. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35716771; PMCID: PMC9509486
6. Гаус О. В., Ливзан М. А., Турчанинов Д. В., Попелю Д. В. Пищевые привычки в молодёжной среде как триггерный фактор формирования СРК-подобных симптомов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182

- Gaus O. V., Livan M. A., Turchaninov D. V., Popello D. V. Eating habits in the youth environment as a trigger factor in the formation of IBS-like symptoms. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 182 (10): 39–45. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182
6. Amaro P., Fonseca C., Anabela A. et al. Depression and Anxiety of Portuguese University Students: A Cross-Sectional Study about Prevalence and Associated Factors. *Depression and Anxiety*. 2024. 1–14. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/da/2024/5528350/>
 7. Bulcha G., Worku D., Anxiety, and Depression among Medical Undergraduate Students and Their Coping Strategies / Guta Bulcha, Deressa Worku [Электронный ресурс] // Hindawi: [сайт]. 2023. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/edri/2021/9880309/> (дата обращения: 12.08.2024)
 8. Арзуманян А. М., Денисенко А. А., Сарчук Е. В., Симачева С. А. Пищевые привычки как предикторы формирования особенностей пищевого поведения. А. М. Арзуманян А. А. Денисенко Е. В. Сарчук С. А. Симачева [Текст]. Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» № 1/2022. 2022. С. 87–101. Arzumanyan A. M., Denisenko A. A., Sarchuk E. V., Simacheva S. A. Eating habits as predictors of the formation of eating behavior characteristics. А. М. Arzumanyan, А. А. Denisenko, Е. В. Sarchuk, S. A. Simacheva [Text]. Scientific and educational journal for students and teachers «StudNet» No. 1/2022. 2022. P. 87–101. (In Russ.).
 9. Рогожкина Ю. М., Сычева Ю. С., Родригес К. Т. Оценка пищевого статуса во время стресса у студентов Уральского государственного медицинского университета. Ю. М. Рогожкина, Ю. С. Сычева, К. Т. Родригес [Текст]. Екатеринбург. 2017. С. 857–863. Rogozhkina Yu. M., Sycheva Yu. S., Rodriguez K. T. Assessment of nutritional status during stress in students of the Ural State Medical University. Yu. M. Rogozhkina, Yu. S. Sycheva, K. T. Rodriguez [Text]. Ekaterinburg. 2017. P. 857–863. (In Russ.).
 10. Cookley K.E., Le H., Silva S.R., Wilks A. Anxiety is associated with appetitive traits in university students during the COVID-19 pandemic. *Nutr J*. 2021 May 13; 20 (1): 45. DOI: 10.1186/s12937-021-00701-9. PMID: 33985515; PMCID: PMC8118620
 11. Ramón-Arbués E., Martínez Abadía B., Granada López J.M., Echániz Serrano E., et al. Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios [Eating behavior and relationships with stress, anxiety, depression and insomnia in university students.]. *Nutr Hosp*. 2019 Dec 26; 36 (6): 1339–1345. Spanish. DOI: 10.20960/nh.02641. PMID: 31657605
 12. Gibson-Smith D., Bot M., Brouwer I. A., Visser M., Giltay E. J., Penninx B. W. J. H. Association of food groups with depression and anxiety disorders. *Eur J Nutr*. 2020 Mar; 59 (2): 767–778. DOI: 10.1007/s00394-019-01943-4. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-019-01943-4> (дата обращения: 12.05.2024).
 13. Никитюк Д. Б., Мартинчик А. Н., Батурин А. К. и др. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Методические рекомендации. ФГБУН «ФИИ питания и биотехнологии», 2016. Раздел Методические документы. [http://web.iorn.ru/files/NikitukD.B.,MartinchikA.N.,BaturinA.K.et.al.Method.for.assessing.individual.food.consumption.using.the.24-hour.\(daily\).nutrition.reproduction.method.Methodological.recommendations.Federal.State.Budgetary.Scientific.Institution.Federal.Research.Center.of.Nutrition.and.Biotechnology](http://web.iorn.ru/files/NikitukD.B.,MartinchikA.N.,BaturinA.K.et.al.Method.for.assessing.individual.food.consumption.using.the.24-hour.(daily).nutrition.reproduction.method.Methodological.recommendations.Federal.State.Budgetary.Scientific.Institution.Federal.Research.Center.of.Nutrition.and.Biotechnology), 2016. Section Methodological documents. <http://web.iorn.ru/files/>
 14. WHO Europe, CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. Data book [Internet]. 2000. Accessed 45 February 24, 2020. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
 15. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социологического мониторинга: Метод. Рекомендации МР 5.1/5.2.012-04 / ФГБУН «ФИИ питания и биотехнологии». Омск, 2004. 52 с. Organization and methodology of conducting sociological studies of rural population health for information support of the sociological monitoring system: Method. Recommendations MRS.1/5.2.012-04 / Federal State Budgetary Institution of Sanitary and Epidemiological Supervision in Omsk Region. Omsk. 2004. 52 p. (In Russ.).
 16. Редькин А. А., Чукардин А. В., Брыкалина Ю. В. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства. Журнал – Системный анализ и управление в био-медицинских системах, Учредители: Воронежский государственный технический университет, 2009, С. 98–100. ISSN: 1682-6523 Redkin A. A., Chukardin A. V., Brykalina Yu. V. Validation of the GSRS questionnaire for studying the quality of life in patients who underwent abdominal surgery. Journal – Systems Analysis and Management in Biomedical Systems, Founders: Voronezh State Technical University, 2009, p. 98–100. (In Russ.). ISSN: 1682-6523
 17. Shokouhi N., Mohammadi S., Ghanbari Z., Montazeri A. Development of a new version of the Bristol Stool Form Scale: translation, content validity, face validity, and reliability of the Persian version. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Dec; 9 (1): e001017. DOI: 10.1136/bmjgast-2022-001017. PMID: 36564095; PMCID: PMC9791448.
 18. Морозова М. А., Потанин С. С., Бениашвили А. Г., Бурминский Д. С., Лепилкина Т. А., Рупчев Г. Е., Кибитов А. А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023; 26 (4): 7–14. Morozova M. A., Potanin S. S., Beniashvili A. G., Burminsky D. S., Lepilkina T. A., Rupchev G. E., Kibitov A. A. Validation of the Russian-language version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the general population. *Preventive Medicine*. 2023; 26 (4): 7–14. (In Russ.).
 19. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide//The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.
 20. Jahan, F., Siddiqui M., Aguiar M. (2020) Correlation of Perceived Stress and GI symptoms in Medical Students in Oman. <https://www.researchgate.net>.
 21. Awadalla N. J. (2019) Personal, Academic and Stress Correlates of Gastroesophageal Reflux Disease among College Students in Southwestern Saudi Arabia: A Cross-Section Study. *Ann Med Surg (Lond)*. 47: 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.10.009>
 22. Okami Y., Kato T., Nin G. et al. Lifestyle and psychological factors related to irritable bowel syndrome in nursing and medical school students. *J. Gastroenterol*. 2011; 46: 1403–1410.
 23. Lee E. Y., Mun M. S., Lee S. H., Cho H. S., Perceived stress and gastrointestinal symptoms in nursing students in Korea: A cross-sectional survey. *BMC Nurs*. 2011 Nov 8; 10: 22. DOI: 10.1186/1472-6955-10-22. PMID: 22067441; PMCID: PMC3226627
 24. Gomathi K. G., Ahmed S. and Sreedharan J. (2012) Psychological Health of First-Year Health Professional Students in a Medical University in the United Arab Emirates. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12, 206–213. <https://doi.org/10.12816/0003114>
 25. Yusoff M.S.B., Abdul Rahim A.F. and Yaacob M.J. (2010) Prevalence and Sources of Stress among University Sains Malaysia Medical Students. *Malaysian Journal of Medical Sciences*; 17: 30–37.
 26. McKerrow L., Carney P. A., Caretta-Weyer H., Fumari M., Miller Juve A. Trends in medical students' stress, physical, and emotional health throughout training. *Med Educ Online*. 2020 Dec; 25 (1): 1709278. DOI: 10.1080/10872981.2019.1709278. PMID: 31902315; PMCID: PMC6968533
 27. Tran T.T.T., Luu M.N., Tran L. N., Nguyen D., Quach D.T., Hiyama T. Association of mental health conditions and functional gastrointestinal disorders among Vietnamese new-entry medical students. *PLoS One*. 2023 Jul 25; 18 (7): e0289123. DOI: 10.1371/journal.pone.0289123. PMID: 37490495; PMCID: PMC10368230
 28. Ramón-Arbués E., Martínez Abadía B., Granada López J.M., Echániz Serrano E., Pellicer García B., Juárez Vela R., Guerrero Portillo S., Saéz Guinoa M. Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios [Eating behavior and relationships with stress, anxiety, depression and insomnia in university students.]. *Nutr Hosp*. 2019 Dec 26; 36 (6): 1339–1345. Spanish. DOI: 10.20960/nh.02641. PMID: 3165760.
 29. Tanton J., Dodd L. J. et al. Eating Behaviours of British University Students: A Cluster Analysis on a Neglected Issue. *Adv Prev Med*. 2015; 2015: 639239. DOI: 10.1155/2015/639239. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26550495; PMCID: PMC4621329.
 30. Shang H. T., Ouyang Z., Chen C., Duan C. F., Bai T., Hou X. H. Prevalence and risk factors of belching disorders: A cross-sectional study among freshman college students. *J Dig Dis*. 2022 Dec; 23 (12): 705–712. DOI: 10.1111/1751-2980.13159. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36779520.
 31. Zhao L., Zhang F., Kuang D., Li D., Yan J., Yang J., Wang Q., Wang Y., Sun J., Liu Y., Liu P., Xia Y., Cao H. Mediating effect of gas-traitestinal symptoms on dietary behavior and quality of life in Chinese adults with chronic gastritis: a cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 3; 10: 1178897. DOI: 10.3389/fmed.2023.1178897. PMID: 37601801; PMCID: PMC10437056
 32. Chen H. H., Hung C. H., Kao A. W., Hsieh H. F., Exploring Quality of Life, Stress, and Risk Factors Associated with Irritable Bowel Syndrome for Female University Students in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 7; 18 (8): 3888. DOI: 10.3390/ijerph18083888. PMID: 33917268; PMCID: PMC8068066.
 33. Ameer H. A., Pokhrel S., Dick M. H. Association of Perceived Stress and Gastrointestinal Symptoms in College Students: A Systematic Review. *Open Journal of Gastroenterology*. 11: 275–284. DOI: 10.4236/ojgas.2021.1112027

Статья поступила / Received 10.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 27.02.2025
Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Сведения об авторах

Макарова Юлия Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: yusil@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-9291-9414
Кулыгина Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: yu_blinova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4202-9130
Мараховская Виктория Андреевна, студентка 4-го курса лечебного факультета. E-mail: marahviktoria197@mail.ru. ORCID: 0009-0007-3012-7423
Григорова Анастасия Олеговна, студентка 5-го курса лечебного факультета. E-mail: g.02@mail.ru. ORCID: 0009-0005-0593-0439
Гончарук Евгений Викторович, студент 5-го курса лечебного факультета. E-mail: inastia.grigorova.10@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3394-9867
Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; начальник управления организации и координации работы диссертационных и ученых советов. E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Макарова Юлия Викторовна. E-mail: yusil@yandex.ru

About authors

Makarova Yulia V., PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: yusil@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-9291-9414
Kulygina Yulia A., PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: yu_blinova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4202-9130
Marakhovskaya Victoria A., 4th year student of Faculty of Medicine. E-mail: marahviktoria197@mail.ru. ORCID: 0009-0007-3012-7423
Grigorova Anastasia O., 5th year student of Faculty of Medicine. E-mail: g.02@mail.ru. ORCID: 0009-0005-0593-0439
Goncharuk Evgeniy V., 5th year student of Faculty of Medicine. E-mail: inastia.grigorova.10@gmail.com. ORCID: 0009-0001-3394-9867
Osipenko Marina F., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases; head of Dept of Organization and Coordination of the Work of Dissertation and Academic Councils. E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Makarova Yulia V., E-mail: yusil@yandex.ru

For citation: Makarova Y. V., Kulygina A., Marakhovskaya V. A., Grigorova A. O., Goncharuk E. V., Osipenko M. F. Eating habits, anxiety and stress levels, quality of life in students of the medical faculty of Novosibirsk State Medical University with gastrointestinal symptoms. *Medical alphabet*. 2025; (6): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-29-34>



Кишечная микробиота как фактор патогенеза пострезекционного синдрома простаты

Д. К. Попков¹, Л. Н. Костюченко^{2,3}, А. Э. Лычкова³

¹ ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель – усовершенствовать схему восстановительной коррекции при последствиях оперативного лечения аденомы простаты на основе оценки состояния кишечной микробиоты как патогенетического фактора развития данной патологии.

Материалы и методы. Данные микробиологической составляющей при последствиях операций по поводу аденомы простаты, полученные на базе клиники Федерального бюро медико-социальной экспертизы за 2022–2024 годы. Помимо традиционных методов обследования оценены параметры пристеночных ферментов (мальтаза, инвертаза), исследование гормонов тонкой кишки, количество микробиоты толстой кишки.

Результаты. Показана роль микробиоты в развитии осложнений оперативного лечения аденомы простаты. В созданную авторами шкалу – рискметр возникновения последствий операций при аденоме простаты – должны включаться показатели микробиоты толстой кишки. В описанном авторами пострезекционном синдроме хирургического восстановительного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) представлена роль микробиоты в развитии осложнений оперативного лечения.

Вывод. Микробиота – важный фактор патогенеза осложнений оперативного лечения аденомы простаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пострезекционный синдром аденомы простаты, хирургическая реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota as a factor in the pathogenesis of post-resection prostate syndrome

D. K. Popkov¹, L. N. Kostyuchenko^{2,3}, A. E. Lychkova²

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim is to improve the scheme of restorative correction in the aftermath of surgical treatment of prostate adenoma based on an assessment of the state of the intestinal microbiota as a pathogenetic factor in the development of this pathology.

Materials and methods. The material contains data on the microbiological component in the aftermath of prostate adenoma surgery, obtained at the clinic of the Federal Bureau of Medical and Social Expertise for 2022–2024. In addition to traditional examination methods, the parameters of wall enzymes (maltase, invertase), the study of hormones of the small intestine, and the amount of microbiota of the colon were evaluated.

Results. The role of microbiota in the development of complications of surgical treatment of prostate adenoma is shown. The risk scale created by the authors for the consequences of operations for prostate adenoma should include indicators of the microbiota of the colon. The risk scale created by the authors, which measures the consequences of surgery for prostate adenoma, should include indicators of the microbiota of the colon. The postresection syndrome of surgical rehabilitation treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) described by the authors presents the role of microbiota in the development of complications of surgical treatment.

Conclusion. Microbiota is an important factor in the pathogenesis of complications of surgical treatment of prostate adenoma.

KEYWORDS: postresection syndrome of prostate adenoma, surgical rehabilitation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Данные Росстата, Министерства здравоохранения России и Экспертного совета Федерального бюро медико-социальной экспертизы (ФГБУ МСЭ) свидетельствуют о тяжести и частоте встречаемости заболеваний мочеполовой системы (особенно в связи с ростом в последние годы числа геронтологических пациентов). Намечилась тенденция к росту количества обращений за восстановительным лечением при последствиях хирургического лечения аденомы простаты.

Целью настоящей работы явилось поэтому усовершенствование схемы восстановительной коррекции при последствиях оперативного лечения аденомы простаты на основе оценки состояния кишечной микробиоты как патогенетического фактора развития данной патологии.

Материалы и методы

Обследовано за 2022–2024 годы 522 человека с ранее оперированной простатой, из них по поводу выявленной доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) были 142 человека: с 1-й степенью ДГПЖ

наблюдали 18 чел., со 2-й и 3-й степенью – соответственно 62 и 64 чел. Помимо традиционных методов обследования использовали оценку кишечных функций (исследование активности пристеночных ферментов, гормонов тонкой кишки, численность микробиоты толстой кишки).

Результаты и обсуждение

Все пациенты были обследованы и в ходе экспертной диагностики, и после нее им выполнены следующие операции (табл. 1).

При этом выявлено, что % последствий после операций был меньше всего после лапароскопических трансуретральных резекций (ТУР) (табл. 2).

При этом в меньшей степени нарушалась гормональная и ферментная активность кишечника, что свидетельствовало о целесообразности выбора именно этой тактики (табл. 3).

В целом сведений о влиянии кишечной микробиоты на функции простаты в литературе мало. Имеются лишь

данные о взаимосвязи микробного потенциала прямой кишки и простаты, что авторы связывают с общностью кровоснабжения [1–3]. Так, известно, что основным источником кровоснабжения простаты является нижняя мочепузырная и средняя прямокишечная артерии и их простатические ветви, а дополнительными источниками – пупочная артерия, артерия семявыносящего протока, мочеточниковые ветви и внутренняя половая артерия, уретральная артерия, экстраорганные и внутриорганные артерии простатические (капсулярные: уретральные, а. а. семявыбрасывающих протоков, капсулярное сплетение в виде уретральных и радиальных междольковых артерий). Пути оттока крови из простаты связаны с междольковыми и капсулярными венами, венами подслизистой основы уретры и мочевого пузыря, венами семявыбрасывающих протоков, а внутри и вне органа существуют междольковые и капсулярные вены, вены подслизистой основы уретры и мочевого пузыря, вены семявыбрасывающих протоков, простатическое и мочепузырное венозные сплетения, нижние мочепузырные и внутренние подвздошные вены, другие части тазового венозного сплетения. Пути лимфооттока «начинаются преимущественно в капсулярном сплетении ЛС, на основании и задней поверхности простаты (П), откуда идут главным образом вдоль нижних мочепузырных артерий, семявыносящих протоков и мочеточников в регионарные лимфоузлы (ЛУ), большей частью – в подвздошные ЛУ» [1–4]. После 40–45 лет (иногда раньше) наступает инволюция паренхимы и сосудистого русла простаты. Патогенез таков: венозный стаз вызывает увеличение нагрузки на лимфатическое русло и его декомпенсацию, нарушение дренажа интерстициальных пространств, задержку там белков и в результате – фиброз простаты, деформацию сосудов. Эти нарушения приводят к атрофии и узловой перестройке вещества П, а снижение половой активности вызывает уменьшение числа и размеров гладких миоцитов и изменение соотношения коллаген/эластин в стенках сосудов. Однако тестостерон стимулирует ревакуляризацию переднего отдела П у кастрированных крыс. В связи с особенностями сосудов П в гериатрии не в полной мере осуществляется транспорт биологически активных веществ, вырабатываемых простатой. Склерозирование капсулярных артерий простаты, возможно, и определяет инволюцию ее желез, приводит к уменьшению внутреннего диаметра сосудов и ветвей [3–5]. Если в отношении связи кровоснабжения прямой кишки как смежного органа и простаты имеются некоторые литературные данные, то при последствиях операций по поводу аденомы простаты и микробиома кишечника в целом до настоящего времени сведений не встречается [6–8]. Тем не менее известно, что именно микробиота может обладать позитивными и негативными эффектами (табл. 4) в отношении развития и блокирования генеза хронических воспалительных заболеваний, в т. ч. урогенитального тракта. Механизмы патогенеза в этом случае связаны, по-видимому, с бактериальной транслокацией. Описанные при этом сведения о функциях микробиоты приведены в таблице 4.

Таблица 1
Операции, выполненные после обследования пациентов

Название операции	Количество		
	2022 год	2023 год	2024 год
ТУР простаты	54	41	47
Аденомэктомия	8	10	5
Биопсия простаты	99	102	130
Троакарная цистостомия	9	7	9
ИТОГО	170	160	192

Таблица 2
Характер встретившихся в отделении последствий оперативного лечения ДГПЖ

Выполненная операция	Последствия	% последствий
ТУР лапароскопическая	Неудержание мочи	1
ТУР открытая	Стриктура шейки мочевого пузыря, хр. цистит	3
ТУР простаты, инцизия простаты	Кровотечение из ложа, злокачественная трансформация	2
Эмболизация	—	—
Стентирование / троакарная цистостомия	Хр. цистит, ХБП	5

Таблица 3
Характеристика параметров кишечника при последствиях лапароскопической ТУР по поводу аденомы простаты

Параметр	Результат
GLP-2	При росте GLP-2 прогноз благоприятный (адаптация)
Лактаза	Снижена
Инвертаза	Снижена
Микробиота тонкой кишки	
45–59 лет	388,5
60–74 года	485,4
75–89 лет	489,7
90 и более	490,1
Микробиота толстой кишки	
45–59 лет	491,5
60–74 года	498,3
75–89 лет	499,1
90 и более	500,4

Таблица 4
Позитивные функции и патогенный потенциал дисбиозной микрофлоры (модифицированная таблица по публикации Бондаренко В. М., 2007)

Некоторые функции микрофлоры	Роль в механизме реализации патогенного потенциала
Стимуляция образования медиаторов воспаления	Гипоксия и повреждение тканей, нарушение микроциркуляции
Детоксикационная, антимутагенная, антиканцерогенная	Детоксикация в механизме реализации патогенного потенциала
Синтетическая	Образование гормонов и других биоактивных веществ
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия за счет бутиратов – продуктов метаболизма микробиоты	Регуляция пролиферации за счет бутиратов
При дисбиозе микробиота может быть источником инфекции	Развитие гнойно-септических состояний
Сенсибилизация	Аллергические проявления

Таблица 5
Микробиота кишечника в различных возрастных группах лиц в норме и при последствиях операций по поводу ДГПЖ

Параметр	Численное значение в норме	Численное значение при патологии простаты после удаления ее аденомы
Микробиота тонкой кишки		
45–59 лет	388,5	390,0
60–74 года	485,4	490,0
75–89 лет	489,7	490,5
90 и более	490,1	491,1
Микробиота толстой кишки		
45–59 лет	400,1	491,5
60–74 года	495,2	498,3
75–89 лет	497,8	499,1
90 и более	500,0	500,4

Нами оценен рост кишечной микробиоты в зависимости от возраста пациента в норме и у пациентов с последствиями хирургического лечения ДГПЖ (табл. 5).

Видно, что микробиота кишки количественно возрастает в геронтологическом возрасте. При этом при пострезекционном синдроме простаты также возрастают количественные параметры микробиоты, однако еще более выражено.

Заключение

Таким образом, описанные многими авторами достигнутые успехи в области микроэкологии кишечника и общности патогенеза многих воспалительных хронических заболеваний, по-видимому, через посредничество транслокационных механизмов кишечной микробиоты, а также полученные нами результаты исследования роста количества кишечной микрофлоры в сопоставлении с возрастом пациентов и ее изменениями при последствиях оперативного лечения аденомы простаты косвенно свидетельствуют о возможном влиянии эндотоксикозной агрессии на частоту возникновения этих последствий.

Список литературы / References

- Петренко В. М. Сосудистое русло простаты. Международный журнал экспериментального образования. 2010; 7: 48–49.
Petrenko V. M. Vascular bed of the prostate. International journal of experimental education. 2010; 7: 48–49. (In Russ.).
- Роменский О. Ю., Кровеносные сосуды предстательной железы человека [Текст]: Автореферат дис. ... к. м. н. 1960. 27 с.
Romensky O. Yu., Blood vessels of the human prostate gland [Text]: Abstract of a dis. for the degree of candidate of medical sciences. 1960. 27 p. (In Russ.).
- Батунин М. П. Лимфатическая система и кровеносные сосуды предстательной железы человека 1940. 54 с., 37 л. (Труды Горьковского института дерматологии и венерологии. Вып. № 6).
Batunin M. P. Lymphatic system and blood vessels of the human prostate gland 1940. 154 p., 37 l. (Proceedings of the Gorky Institute of Dermatology and Venereology; Issue № 6). (In Russ.).
- Хныкин Ф. Н., 2005 Топографо-анатомические особенности простаты и ее экстраорганных сосудов у взрослого человека: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 55 с.
Khnykin F. N., 2005 Topographic and anatomical features of the prostate and its extraorgan vessels in adults: Abstract of a dissertation for the degree of candidate of sciences. 55 s. (In Russ.).
- Петренко В. М. Сосудистое русло простаты. Международный журнал экспериментального образования. 2010; 7: 48–49.
Petrenko V. M. Vascular bed of the prostate. International Journal of Experimental Education. 2010; 7: 48–49. (In Russ.).
- (a). Выренков Е. Я., Лимфосорбция (Р. Т. Панченков, Ю. Е. Выренков, И. В. Ярема, Б. М. Уртаев. 1968.
Vyrenkov E. Ya. Lymphosorption (R. T. Panchenkov, Yu. E. Vyrenkov, I. V. Yarema, B. M. Urtaev. 1968. (In Russ.).
- Бондаренко В. М., 2007. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. В. М. Бондаренко, Т. В. Машулевич. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
Bondarenko V. M. 2007. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: current state of the problem: a guide for doctors. V. M. Bondarenko, T. V. Matsulevich. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.).
- Яковец Е. А., Шрайнер Е. В. Изучение роли кишечного микробиома у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. (Научное обозрение. Фундаментальные и прикладные исследования. 2023; 5).
Yakovets E. A., Shrairner E. V. Study of the role of intestinal microbiome in patients with chronic bacterial prostatitis (Scientific review. Fundamental and applied research. 2023; 5). (In Russ.).
- Ди Ся, Ся Чжао, Тао Шэнь, Ли Лин, Юаньцзяо Лян. Связь между микробиотой кишечника и доброкачественной гиперплазией предстательной железы: исследование методом менделевской рандомизации с двумя выборками. Front. Cell. Infect. Microbiol., 20 сентября 2023 г. Том 13–2023. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1248381>

Статья поступила / Received 17.01.2025

Получена после рецензирования / Revised 25.02.2025

Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Сведения об авторах

Попков Дмитрий Константинович, врач-уролог отделения урологии¹.
Костюченко Людмила Николаевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. А. С. Ермолова², главный научный консультант лаборатории нутрицевтики³.
Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., патентовед³.

¹ ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства

труда и социальной защиты Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Костюченко Людмила Николаевна.
E-mail: aprilbird2@yandex.ru

About authors

Popkov Dmitry K., urologist at Urology Dept¹.
Kostyuchenko Lyudmila N., DM Sci (habil.), professor at A. S. Ermolov Dept of Emergency and General Surgery², chief scientific consultant at Nutraceutical Laboratory³.
Lychkova Alla E., DM Sci (habil.), patent expert³.

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Kostyuchenko Lyudmila N. E-mail: aprilbird2@yandex.ru

Для цитирования: Попков Д. К., Костюченко Л. Н., Лычкова А. Э. Кишечная микробиота как фактор патогенеза пострезекционного синдрома простаты. Медицинский алфавит. 2025; (6): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-35-37>

For citation: Popkov D. K., Kostyuchenko L. N., Lychkova A. E. Intestinal microbiota as a factor in the pathogenesis of post-resection prostate syndrome. Medical alphabet. 2025; (6): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-35-37>

Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и псориаза

Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Е. Н. Деговцов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются глобальным заболеванием XXI века. Псориазом страдают около 125 миллионов человек во всем мире, он относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2–3% населения стран. Псориаз, псориатический артрит относятся к внекишечным (системным) проявлениям ВЗК, не связанным с активностью язвенного колита и болезни Крона. Вместе с тем эпидемиология связи между ВЗК и псориазом изучена недостаточно. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 25.01.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и псориаза. Результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между ВЗК и псориазом. К механизмам взаимосвязи можно отнести сходные патофизиологические процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего участие Th17, IL-17, IL-23 и ФНО- α), общие воспалительные пути, общие локусы восприимчивости и полиморфизм ДНК на генетическом уровне, дисбиоз микробиома кишечника, нарушения кишечной проницаемости, играющих ключевую роль в развитии ВЗК и псориаза. У больных псориазом консультация гастроэнтеролога показана при наличии кишечных симптомов. При курации пациентов с ВЗК и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное сотрудничество между гастроэнтерологом и дерматологом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, псориатический артрит, коморбидность, парадоксальный псориаз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and psoriasis

D. I. Trukhan, I. A. Viktorova, E. N. Degovtsov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, are a global disease of the 21st century. Psoriasis affects about 125 million people worldwide, it is one of the most common skin diseases and occurs in 2–3% of the population of countries. Psoriasis, psoriatic arthritis are extraintestinal (systemic) manifestations of IBD, not associated with the activity of ulcerative colitis and Crohn's disease. At the same time, the epidemiology of the relationship between IBD and psoriasis has not been sufficiently studied. We searched the Pubmed and Scopus databases for articles published before 01/25/2025 that examined the relationship between IBD and psoriasis. The results of epidemiological and clinical studies, their generalizations in systematic reviews and meta-analyses, indicate the presence of a bidirectional relationship between IBD and psoriasis. The mechanisms of the relationship include similar pathophysiological processes, including comparable immunopathogenic mechanisms (primarily the involvement of Th17, IL-17, IL-23 and TNF- α), common inflammatory pathways, common susceptibility loci and DNA polymorphism at the genetic level, dysbiosis of the intestinal microbiome, intestinal permeability disorders, which play a key role in the development of IBD and psoriasis. In patients with psoriasis, consultation with a gastroenterologist is indicated in the presence of intestinal symptoms. When curating patients with IBD and psoriasis, interaction and close cooperation between a gastroenterologist and a dermatologist is advisable.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity, paradoxical psoriasis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются глобальным заболеванием XXI века [1, 2]. ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [3]. БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4]. Самые высокие зарегистрированные значения распространенности ВЗК отмечены в Европе (ЯК – 505 на 100 000 человек; БК – 322 на 100 000 человек) и Северной Америке (ЯК – 249 на 100 000 человек; БК – 319 на 100 000 человек), заболеваемость ЯК достигает 24,3 на 100 000 населения, БК – 20,2 на 100 000 населения [3–5].

Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии

генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [6]. Ряд авторов дополнительно подчеркивают развитие при псориазе латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции [7, 8].

Псориазом страдают около 125 миллионов человек во всем мире, он относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2–3% населения стран [7, 9]. В Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составляет 243,7 заболевания на 100 000 населения; заболеваемость – 59,3 на 100 000 населения [6].

Псориаз, псориатический артрит относятся к внекишечным (системным) проявлениям ВЗК, не связанным с активностью заболевания ЯК и БК [3, 4]. Вместе с тем эпидемиология связи между ВЗК и псориазом изучена

недостаточно. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 25.01.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и псориаза.

Эпидемиологические и клинические исследования

В израильское ретроспективное когортное исследование были включены 61 003 взрослых пациента, у которых псориаз был диагностирован в период с 2000 по 2022 год [10]. Среди них 1495/61 003 пациентов (2,4 %) были диагностированы с ВЗК, по сравнению с 3 834/244 012 пациентами (1,6 %) в группе без псориаза [скорректированное отношение шансов (OR): 1,47; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,37–1,56; $p < 0,001$]. К значимым факторам риска ВЗК исследователи отнесли: пожилой возраст (OR 1,01; 95 % ДИ 1,01–1,02; $p < 0,001$), мужской пол (OR 1,22; 95 % ДИ 1,03–1,45; $p = 0,024$) и еврейскую этническую принадлежность (OR 2,5; 95 % ДИ 1,2–4,1; $p < 0,001$). С более высокой распространенностью ВЗК были связаны: спондилоартропатии, включая псориазический артрит (OR 2,27; 95 % ДИ 1,86–2,77; $p < 0,001$) и анкилозирующий спондилит (OR 2,82; 95 % ДИ 1,5–5,32; $p < 0,05$). Кроме того, тяжелый псориаз был значительно связан с более высокой вероятностью ВЗК по сравнению с легким псориазом (OR 16,03; 95 % ДИ 11,02–23,34; $p < 0,001$).

В южнокорейском общенациональном популяционном когортном исследовании использовалась корейская национальная база данных медицинского страхования, пациенты с диагнозом БК или ЯК в период с 2005 по 2008 год были сопоставлены по возрасту и полу 1:4 с лицами без ВЗК в период с 2003 по 2018 год [11]. В течение почти десятилетия наблюдения было выявлено 20 152 пациента с ВЗК (14 619 [72,54 %] ЯК и 5 533 [27,46 %] БК). Среди них у 439 пациентов впервые был диагностирован псориаз (частота 217,68 на 100 000 человеко-лет и 228,62 на 100 000 человеко-лет для ЯК и БК соответственно). Риск псориаза был выше у пациентов с ВЗК, чем в соответствующей контрольной группе (скорректированное отношение рисков (aHR) 2,95, 95 % ДИ 2,60–3,33). Более того, пациенты с ВЗК в возрасте < 30 лет имели повышенный риск (aHR 3,35, 95 % ДИ 2,58–4,35), тенденция, которая была неизменной для всех фенотипов псориаза.

В исследовании нидерландских дерматологов среди 1669 госпитализированных пациентов с псориазом распространенность псориазического артрита составила 12,2 % ($n = 203$, 95 % ДИ 10,5–13,7), а ВЗК – 1,6 % ($n = 26$, 95 % ДИ 1,0–2,2), включая 12 случаев болезни БК и 14 случаев ЯК [12]. Распространенность ВЗК при псориазе была примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции. Пациенты с псориазом и псориазическим артритом имели большую вероятность развития ВЗК, чем пациенты только с псориазом (3,0 против 1,4 %).

В общенациональном 20-летнем когортном исследовании [13] датские дерматологи 20-летнюю общенациональную когорту из 235 038 взрослых датчан с псориазом и контрольную группу, подобранную 1:1. Менее чем у 1 % пациентов с псориазом развилась БК или ЯК во время наблюдения. Показатели заболеваемости БК были самыми высокими среди молодых женщин с псориазом и пациентов с сопутствующим псориазическим артритом, тогда как у мужчин с псориазом были особенно высокие показатели заболеваемости ЯК

по сравнению с их сверстниками без псориаза. Скорректированные отношения рисков БК составили 1,84 (95 % ДИ 1,47–2,29) и 2,38 (95 % ДИ 1,62–3,49) среди пациентов с псориазом, получавших местную и системную небиологическую терапию соответственно. Для ЯК скорректированные отношения рисков составили 1,49 (95 % ДИ 1,29–1,72), 1,51 (95 % ДИ 1,14–2,01) и 1,23 (95 % ДИ 0,39–3,86) для пациентов с псориазом, получавших соответственно местную, системную небиологическую и биологическую терапию.

Еще в одном южнокорейском общенациональном популяционном исследовании рассмотрена распространенность ВЗК у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией [14]. Распространенность ВЗК (БК и ЯК) у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией значительно увеличилась со временем между 2011 и 2015 годами. Проведенный анализ подгрупп выявил самый высокий риск распространенного ВЗК у пациентов моложе 19 лет (отношение шансов (OR) 5,33, 95 % ДИ 3,74–7,59). При тяжелом псориазе наблюдалась более высокая вероятность ВЗК (OR 2,96, 95 % ДИ 2,54–3,45), чем при легком псориазе (OR 1,68, 95 % ДИ 1,51–1,88).

Китайские ученые провели исследование биомаркеров коморбидности ВЗК с псориазом и их связь с иммунной инфильтрацией [15]. Всего был проверен 271 общий дифференциально экспрессируемый ген (DEG). Анализ обогащения Gene ontology (GO) и Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) показал, что общие DEG были в основном обогащены в ответ на липополисахарид, секреторный гранулярный просвет, активность цитокина и сигнальный путь интерлейкина (IL)-17. Пятьдесят генов, такие как IL-1B, IL-6, были идентифицированы как гены-концентраторы, на основании чего FOS, IFI44, MMP9, MND4, PTGS2, S100A9 и STAT1 были идентифицированы как биомаркеры псориаза. CCL20, CD274, CTGF, CXCL1, CXCL10, CXCL2, CXCL9, FCGR3B, FOS, GBP1, GZMB, IFI27, IFI6, IL1RN, ISG15, ISG20, LCN2, LILRB2, MMP12, MMP7, S100A8, TLR8 и TNFSF13B были идентифицированы как биомаркеры ВЗК.

Общим биомаркером псориаза и ВЗК был FOS (Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit). Модели скрининга были проверены в наборе данных проверки (псориаз: площадь под кривой (AUC) = 1,000, ВЗК: AUC = 0,870). Анализ инфильтрации иммунных клеток показал, что макрофагальные клетки, покоящиеся тучные клетки и Т-клетки памяти CD4+ имеют общие характеристики при псориазе и ВЗК [15].

Систематические обзоры и метаанализы

В систематический обзор и метаанализ тайваньских ученых были включены 5 исследований «случай-контроль» и 4 когортных исследования с 7 794 087 участниками [16]. Были обнаружены значимые ассоциации между псориазом и БК (отношение шансов (OR) 1,70; 95 % ДИ 1,20–2,40) и между псориазом и ЯК (OR 1,75; 95 % ДИ 1,49–2,05). У пациентов с псориазом был повышенный относительный риск БК (RR 2,53; 95 % ДИ 1,65–3,89) и ЯК (RR 1,71; 95 % ДИ 1,55–1,89).

В датском систематическом обзоре и метаанализе (93 исследований) распространенность псориаза составила 3,6 % (95 % ДИ 3,1–4,6) при БК и 2,8 % (95 % ДИ 2,0–3,8) при ЯК

[17]. Распространенность среди пациентов с псориазом составила 0,7% (95% ДИ 0,2–1,3) для БК и 0,5% (95% ДИ 0,3–0,8) для ЯК. Наличие БК (OR 2,0; 95% ДИ 1,4–2,9) и ЯК (OR 1,5; 95% ДИ 1,2–2,0) было значимо связано с псориазом. Наличие псориаза было достоверно связано с БК (OR 2,2; 95% ДИ 1,6–3,1) и с ЯК (OR 1,6; 95% ДИ 1,3–2,00).

Китайские ученые для выявления этой связи между ВЗК и псориазом использовали двухвыборочный двунаправленный менделевский рандомизационный (МР) анализ [18]. Согласно МР анализу, псориаз (OR 1,350; 95% ДИ 1,066–1,709, $p=0,013$) и псориатический артрит (OR 1,319; 95% ДИ 1,166–1,492, $p<0,001$) причинно повышали вероятность развития БК. Напротив, оценки МР недостаточны для возможного причинного влияния псориаза (OR 1,101; 95% ДИ 0,905–1,340) и псориатического артрита (OR 1,007; 95% ДИ 0,941–1,078) на ЯК. Аналогично обратный анализ показал, что болезнь Крона причинно увеличивает шансы псориаза (OR 1,425; 95% ДИ 1,174–1,731, $p<0,001$) и псориатического артрита (OR 1,448; 95% ДИ 1,156–1,82, $p=0,001$), тогда как между ЯК и псориазом (OR 1,192; 95% ДИ 0,921–1,542) и псориатическим артритом (OR 1,166; 95% ДИ 0,818–1,664) не выявлено причинно-следственной связи. Проведенный МР-анализ подтверждает доказательства двунаправленной двойной причинно-следственной связи между псориазом (псориатический артрит) и БК [18].

В другом китайском двухвыборочном двунаправленном менделевском рандомизированном исследовании [19] был проведен двухвыборочный МР с генетическими инструментами, идентифицированными для ВЗК и его основных подтипов, БК и ЯК, из полногеномного ассоциативного исследования (GWAS), включающего 25 042 случая с диагнозом ВЗК и 34 915 контролей. Общим результатом МР-анализа была демонстрация того, что генетическая предрасположенность к ВЗК была связана с повышенным риском псориаза (OR 1,1271; 95% ДИ 1,0708–1,1864). Псориатический артрит также имел значительную связь с общим ВЗК (OR 1,1202; 95% ДИ 1,0491–1,1961).

Интегрированный анализ МР и байесовской колокализации [20] также выявил двунаправленную причинно-следственную связь между ВЗК и псориазом. Генетически предсказываемые ВЗК и БК были связаны с повышенным риском псориаза: ВЗК и псориаз (OR 1,09, 95% ДИ 1,04–1,14, $p=0,0001$) БК и псориаз (OR 1,10, 95% ДИ 1,06–1,15, $p<0,0001$), и наоборот, псориаз и ВЗК (OR 1,1, 95% ДИ 1,02–1,21), однако БК демонстрировала только однонаправленную связь с псориазом. Анализ колокализации выявил восемь генетических вариантов-кандидатов и генов риска (включая LINC00824, CDKAL1, IL10, IL23R, DNAJC27, LPP, RUNX3 и RGS 14), связанных с общей генетической основой.

Механизмы взаимосвязи ВЗК и псориаза

ВЗК и псориаз являются иммуноопосредованными хроническими состояниями, которые имеют общие патофизиологические процессы, включая дисфункцию иммунной системы, дисбиоз микробиома и общие воспалительные пути. Эти пути приводят к дисфункции эпителиальных клеток и нарушению барьерной функции [21].

Связь между ВЗК и псориазом подчеркивается сопоставимыми иммунопатогенными механизмами, которые

включают в себя взаимоотношения между врожденными и адаптивными иммунными реакциями [21]. Ранее ВЗК и псориаз считались расстройствами, связанными с Т-хелперами 1 (Th1). В настоящее время подчеркивается роль новых популяций Т-клеток. Ключевую роль играют клетки Th17 и T-regs, поскольку они обеспечивают баланс между этими двумя типами клеток [22]. Основным интересом представляет путь клеток Т-хелперов 17 (Th17) и цитокинов: интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-23 (IL-23) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [21, 23]. Новые популяции цитокинов и Т-клеток, такие как IL-17A, IL-22 и клетки Th22, также могут играть важную патогенетическую роль при ВЗК и псориазе [22]. Следовательно, при ВЗК и псориазе возникают хроническое воспаление и реструктуризация тканей, развивающиеся в результате схожих клеточных и молекулярных процессов [21, 23].

Иммунный ответ между ВЗК и псориазом схож и включает фагоцитарные, дендритные и естественные клетки-киллеры, а также среду цитокинов и антимикробных пептидов, которые стимулируют Т-клетки. Взаимодействие между дендритными клетками и клетками Th17, по-видимому, является основным дисрегулируемым иммунным путем во всех этих состояниях [24].

На генетическом уровне подтверждена связь между общими локусами восприимчивости и полиморфизмом ДНК [23], в частности рецептором интерлейкина-23 (IL23R), субъединицей интерлейкина-12 бета (IL12B), членом суперсемейства фактора некроза опухоли (лиганд) 15 (TNFSF15) и сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции 3 (STAT3). Кроме того, эпигенетические факторы играют роль в генетической предрасположенности в развитии и прогрессировании посредством таких процессов, как модификация гистонов, эффекты некодирующей РНК на транскрипцию и трансляцию и метилирование ДНК, признаются механизмом, лежащим в основе большей части взаимодействия генов и окружающей среды в патогенезе как ВЗК, так и псориаза, добавляя еще один уровень генетической восприимчивости [23, 25].

Итальянские дерматологи отмечают, что наиболее важные генетические корреляции включают хромосомные локусы 6p22, 16q, 1p31 и 5q33, которые отображают несколько генов, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете. Генетический фон, таким образом, представляет собой субстрат для общих иммунных процессов, участвующих в ВЗК и псориазе [22].

Повышенная проницаемость эпидермального барьера в коже [6, 7] и эпителиального барьера в кишечнике [26, 27] лежит в основе усиленного взаимодействия патогенов и аллергенов с воспалительными рецепторами иммунных клеток [21]. Микробиота кишечника, несомненно, является важным фактором патогенеза ВЗК [2, 28]. При псориазе отмечены изменения в микробиоте кишечника и кожи [25]. Так, польские дерматологи отмечают, что несколько исследований, касающихся состава микробиоты кишечника и ее роли в патогенезе заболевания, продемонстрировали значительные изменения среди пациентов с псориазом. Определенные параметры, такие как соотношение Firmicutes/Bacteroidetes или индекс микробиома псориаза, были разработаны для того, чтобы различать псориазные и здоровых людей [29].

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости («синдром дырявого кишечника») [26, 27] и бактериальная транслокация рассматриваются рядом авторов как пусковой фактор начала заболевания, поскольку он способствует хроническому системному воспалению. Было также обнаружено, что изменения микробиоты кишечника при псориазе напоминают изменения при ВЗК, ожирении и некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Изменение количественного и качественного состава микробиоты, истощение продукции SCFAs, повышенное количество продуцируемого ТМАО, нарушение регуляции путей, влияющих на баланс между популяциями лимфоцитов, по-видимому, являются наиболее значимыми выводами, касающимися физиологии кишечника у пациентов с псориазом [29].

ВЗК и псориаз имеют некоторые общие сопутствующие заболевания [28, 30]. Эпидемиологическое сосуществование этих заболеваний подтверждается результатами на уровне заболевания, биогеографии и внутрисемейного и внутриаппациентного совпадения [24].

Клинические характеристики и диагностические подходы ВЗК и псориаза в значительной степени совпадают, а достижения в идентификации биомаркеров приносят пользу обоим состояниям [21]. Схожие современные методы системной терапии ВЗК и псориаза [3, 4, 6], а именно генно-инженерные биологические препараты, нацеленные на ФНО- α , IL-17 и IL-23, показывают многообещающие результаты в уменьшении воспаления и контроле симптомов при ВЗК и псориазе [21, 31]. Понимание взаимосвязи ВЗК и псориаза может способствовать продвижению точных биологических методов лечения, направленных на общие воспалительные пути [23]. Однако за последнее десятилетие было выявлено несколько терапевтических мишеней, которые восприимчивы к использованию биологических агентов, включая антитела к ФНО- α , которые связаны с парадоксальными псориазоподобными реакциями у 5 % пациентов [32].

Парадоксальный псориаз

В обзоре американских дерматологов [33] отмечается, что терапия, блокирующая цитокины, произвела революцию в лечении псориаза и атопического дерматита, но может привести к развитию парадоксального псориаза. Пациенты, проходящие лечение биологическими препаратами, должны тщательно контролироваться на предмет развития парадоксального псориаза и других парадоксальных кожных высыпаний (включая экзематозные высыпания, волчаночноподобные высыпания, саркоидные высыпания, воспалительные заболевания суставов, воспалительные заболевания кишечника и другие), а иногда и развития кожной Т-клеточной лимфомы.

В одном из первых систематических обзоров [34] описано 207 случаев индукции или обострения псориаза у пациентов, получавших лечение ФНО- α . Из них у 43 % был диагностирован ревматоидный артрит, у 26 % – серонегативная спондилоартропатия и у 20 % – ВЗК. Средний возраст пациентов составил 45 лет, 65 % из них были женщинами. 59 % получали лечение инфликсимабом, 22 % – адалимумабом и 19 % – этанерцептом. Морфология поражения включала пустулезный псориаз в 56 %, бляшечный псориаз

в 50 % и каплевидные поражения в 12 %. У 15 % наблюдались поражения более 1 типа. Патогенез связан с нарушением цитокиновой среды с продукцией интерферона- α плазматическими дендритными клетками у генетически предрасположенных лиц. Генетические полиморфизмы могут играть роль в этой парадоксальной реакции на блокаду ФНО- α .

Австралийские дерматологи [35] ретроспективно выявили случаи псориаза или псориазоподобных проявлений, вызванных анти-ФНО- α , у пациентов с ВЗК в специализированном центре в Австралии. Всего у 10 (шесть женщин) из 270 (3,7 %) пациентов с ВЗК, получавших анти-ФНО- α терапию, развились лекарственно-индуцированные псориазоподобные реакции: пять пациентов лечились инфликсимабом, а пять – адалимумабом; у девяти была болезнь Крона. Время от начала приема анти-ФНО- α препарата до появления сыпи в среднем составляло 7,5 месяца. Наиболее частыми локализациями были кожа головы (7/10) и конечности (6/10).

В британско-канадском обзоре [36] отмечается, что парадоксальный псориаз чаще развивается в течение первого года лечения, его патогенез связан с дисбалансом воспалительных цитокинов. Гистологическая картина, хотя и похожа на классический псориаз, имеет уникальные особенности. Клиническая картина может различаться у разных пациентов, но часто проявляется во время поддерживающей терапии ВЗК. Французские дерматологи [37] отмечают, что псориазоподобные поражения кожи (парадоксальный псориаз) развиваются у 5 % пролеченных пациентов анти-ФНО- α препаратами.

В китайский систематический обзор и метаанализ включены 30 статей, охватывающих 24 547 пациентов с ВЗК, лечившихся анти-ФНО- α . Общая объединенная заболеваемость псориазом и/или псориазоподобными поражениями после анти-ФНО- α терапии составила 6,0 % (5,0–7,0 %; I 2 = 93,9 %), с 6,9 % (5,1–8,7 %; I 2 = 92,4 %) для псориазоподобных поражений и 4,6 % (3,6–5,6 %; I 2 = 93,9 %) для псориаза. Статистически более высокий риск развития псориаза или псориазоподобных поражений во время терапии анти-ФНО- α наблюдался у пациентов женского пола (OR 1,46, 1,23–1,73), у тех, кто начал терапию анти-ФНО в более молодом возрасте (OR 1,03, 1,00–1,05), у курильщиков (OR 1,97, 1,56–2,48), у пациентов с болезнью Крона илеоколонического отдела (OR 1,48, 1,03–2,13) и у тех, кто принимает адалимумаб или цертолизумаб пегол (по сравнению с инфликсимабом) (OR 1,48 и 2,87 соответственно).

Заключение

Приведенные в обзоре результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между ВЗК и псориазом. К механизмам взаимосвязи можно отнести сходные патофизиологические процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего участие Th17, IL-17, IL-23 и ФНО- α), общие воспалительные пути, общие локусы восприимчивости и полиморфизм ДНК на генетическом уровне, дисбиоз микробиома кишечника, нарушения кишечной проницаемости, играющих ключевую роль в развитии ВЗК и псориаза. У больных псориазом консультация гастроэнтеролога

показана при наличии кишечных симптомов. При курации пациентов с ВЗК и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное сотрудничество между гастроэнтерологом и дерматологом, поскольку ВЗК связано с различными другими дерматологическими и ревматологическими проявлениями и имеет генетическую и патогенетическую связь с псориазом, что актуализирует как междисциплинарный подход к этим пациентам, так и настоящий обзор.

Список литературы / References

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23; 390 (10114): 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32448-0
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2022. 222 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
- Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpeczLit, 2022. 222 s. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
- Клинические рекомендации Язвенный колит. 2024. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/193_2
- Klinicheskie rekomendacii Yazvennyj kolit. 2024. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_2
- Клинические рекомендации Болезнь Крона. 2024. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/176_2
- Klinicheskie rekomendacii Bolezni Krons. 2024. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/176_2
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с. URL: <https://www.razym.ru/nauchmed/vnutri/321103-truhan-d-bolezni-kishechnika-klinika-diagnostika-i-lechenie-uchebnoe-posobie.html>
- Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpeczLit, 2013. 144 s. (In Russ.). URL: <https://www.razym.ru/nauchmed/vnutri/321103-truhan-d-bolezni-kishechnika-klinika-diagnostika-i-lechenie-uchebnoe-posobie.html>
- Клинические рекомендации Псориаз. 2023. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2
- Klinicheskie rekomendacii Psoriaz. 2023. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar; 76 (3): 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
- Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5; 20 (18): 4347. DOI: 10.3390/ijms20184347
- Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021 Jun; 48 (6): 732–740. DOI: 10.1111/1346-8138.15840
- Shani U, Ben-Shabat N, Qassem R, Lahat A, Omar M, et al. The association between psoriasis, psoriasis severity, and inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 Jan 27; 17: 17562848241227037. DOI: 10.1177/17562848241227037
- Moon JM, Lee JY, Koh SJ, Park H, Kang S, et al. Incidence of Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. *Dermatology*. 2021; 237 (3): 330–337. DOI: 10.1159/000514030
- Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Oct; 23 (10): 1783–1789. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001169
- Egeberg A, Thyssen JP, Burisch J, Colombel JF. Incidence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Psoriasis: A Nationwide 20-Year Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2019 Feb; 139 (2): 316–323. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.029
- Lee JY, Kang S, Bae JM, Jo SJ, Koh SJ, Park HS. Psoriasis increases the risk of concurrent inflammatory bowel disease: A population-based nationwide study in Korea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019 Mar-Apr; 85 (2): 145–152. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_875_17
- Ding RL, Zheng Y, Bu J. Exploration of the biomarkers of comorbidity of psoriasis with inflammatory bowel disease and their association with immune infiltration. *Skin Res Technol*. 2023 Dec; 29 (12): e13536. DOI: 10.1111/srt.13536
- Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1; 154 (12): 1417–1423. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.3631
- Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020 Mar 13; 14 (3): 351–360. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz152
- Sun Y, Li Y, Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2022 Nov 28; 12 (1): 20526. DOI: 10.1038/s41598-022-24872-5

- Li Y, Guo J, Cao Z, Wu J. Causal Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Front Immunol*. 2022 Jun 10; 13: 916645. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916645
- Cai Y, Xie S, Jia X, Chen D, Wu D, et al. Integrated analysis of Mendelian Randomization and Bayesian colocalization reveals bidirectional causal association between inflammatory bowel disease and psoriasis. *Ann Med*. 2023; 55 (2): 2281658. DOI: 10.1080/07853890.2023.2281658
- Jauregui W, Abarca YA, Ahmadi Y, Menon VB, Zúñiga DA, et al. Shared Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: Unraveling the Connection. *Cureus*. 2024 Sep 3; 16 (9): e68569. DOI: 10.7759/cureus.68569
- 22.Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 983902. DOI: 10.1155/2013/983902
- Tabbarah S, Sulaiman H, Ansah Owusu F, Rajeev Joshi M, Marepalli NR, et al. Shared Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: Unraveling the Connection. *Cureus*. 2024 Sep 25; 16 (9): e70148. DOI: 10.7759/cureus.70148
- Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsiannos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 2016 Jul 20; 6: 73–92. DOI: 10.2147/PTT.S85194
- Hedin CRH, Sankaly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J Intern Med*. 2021 Aug; 290 (2): 257–278. DOI: 10.1111/joim.13282
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. *Practical Guidelines for Physicians. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94 (8): 6–22. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523
- Трухан Д.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: ответы на самые частые вопросы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 20–22. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354
- Trukhan D.I. Syndrome of increased epithelial permeability: answers to frequently asked questions. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (1): 20–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00354
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. *Медицинский совет*. 2024; 18 (15): 215–223. <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18 (15): 215–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
- Palak K, Bergler-Czop B, Szczepanek M, Wojciechowska K, Frątczak A, Kiss N. Psoriasis and Gut Microbiome—Current State of Art. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 26; 22 (9): 4529. DOI: 10.3390/ijms22094529
- Cottone M, Sapiezna C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019; 37 (6): 451–457. DOI: 10.1159/000500116
- Трухан Д.И. Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита: реальная клиническая практика и перспективы. *Медицинский совет*. 2024; 18 (15): 200–208. <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>
- Trukhan DI. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: real-world clinical practice and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18 (15): 200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>
- Sánchez-Martínez MA, García-Planella E, Laiz A, Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Apr; 108 (3): 184–191. DOI: 10.1016/j.ad.2016.07.007
- Abdelghaffar M, Kottlitz S, Murphy MJ, Cohen JM, Damsky W. Paradoxical Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2024 Jul; 42 (3): 471–480. DOI: 10.1016/j.det.2024.02.011
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec; 40 (3): 233–40. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
- Peer FC, Miller A, Pavli P, Subramaniam K. Paradoxical psoriasisform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. *Intern Med J*. 2017 Dec; 47 (12): 1445–1448. DOI: 10.1111/imj.13637
- Townsend CM, Lovegrove F, Khanna R, Wilson AS. Review article: paradoxical psoriasis as a consequence of tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jun; 55 (11): 1379–1388. DOI: 10.1111/apt.16883
- Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF – a clinical challenge. *Rev Med Suisse*. 2019 Mar 27; 15 (644): 668–671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916904/>
- Xie W, Xiao S, Huang H, Zhang Z. Incidence of and Risk Factors for Paradoxical Psoriasis or Psoriasisform Lesions in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF Therapy: Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Mar 1; 13: 847160. DOI: 10.3389/fimmu.2022.847160

Статья поступила / Received 25.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 05.02.2025
Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876
Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722
Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии. E-mail: edego2001@mail.ru SPIN-код: 8566–7424. ORCID: 0000-0003-0385-8232

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About authors

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Outpatient Therapy and Internal Medicine. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876
Viktorova Inna A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Outpatient Therapy and Internal Medicine. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722
Degovtsov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Surgery. E-mail: edego2001@mail.ru SPIN-code: 8566–7424. ORCID: 0000-0003-0385-8232

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А., Деговцов Е.Н. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Медицинский алфавит. 2025; (6): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-38-42>

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A., Degovtsov E.N. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and psoriasis. *Medical alphabet*. 2025; (6): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-38-42>



Кислотозависимые заболевания остаются серьезной медико-социальной проблемой

Симптомы кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта могут оказывать значительное влияние на жизнь пациентов. Так, ухудшение качества жизни отмечается пропорционально частоте и выраженности изжоги – одного из проявлений болезней этой группы [1]. На научно-информационном мероприятии компании AstraZeneca «Азбука здоровья», прошедшем 23 апреля 2025 г., эксперты рассказали о кислотозависимых заболеваниях, их терапии и профилактике.

К наиболее распространенным заболеваниям этой категории относятся:

- **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):** по некоторым оценкам, от ГЭРБ страдают от 10 до 20 % взрослых [2]. Распространенность ГЭРБ среди пациентов российских поликлиник растет и составляет более 34 % [3].
- У человека с этим заболеванием может отмечаться воспаление стенки нижнего отдела пищевода из-за частого и продолжительного заброса содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки. Типичные симптомы ГЭРБ – изжога, кислая отрыжка, боль за грудиной, но также с ГЭРБ могут быть связаны кашель, ларингит (воспаление слизистых оболочек гортани), эрозии эмали зубов [3].
- **Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки:** основные причины ее развития – бактерия *H. pylori*, а также нарушение равновесия между агрессивным действием соляной кислоты и защитными механизмами слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Слизистая оболочка пищевода и желудка может повреждаться в том числе на фоне неконтролируемого приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые в быту чаще называют обезболивающими. Эти препараты эффективно уменьшают боль и симптомы воспаления, но одновременно нарушают выработку защитной слизи желудочно-кишечного тракта, которая оберегает стенки желудка и кишечника от повреждений.

В результате агрессивные вещества – желудочный сок, желчь и другие – начинают разрушать слизистую оболочку, что приводит к ее поражению с образованием эрозий и язв. Такие состояния называют НПВП-ассоциированными поражениями желудочно-кишечного тракта, включая, НПВП-гастропатию и НПВП-энтеропатию.

Обсеменение слизистой оболочки желудка бактерией *хеликобактер пилори* (*H. pylori*) – одна из причин развития ряда болезней. По данным эпидемиологических исследований, бактерия обнаруживается у 30–50 % взрослых россиян [4].

Гастроэнтеролог, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии



с курсом фармации СЗГМУ им. И.И. Мечникова **Сергей Тихонов** обратил внимание: «Симптомы ГЭРБ могут быть невыносимыми. Если у вас появилась изжога, во рту чувствуется кислый или горький вкус, важно вовремя обратиться к врачу. Отмечу, что одним из грозных осложнений ГЭРБ является пищевод Барретта – замещение многослойного плоского эпителия пищевода метаплазированным цилиндрическим эпителием кишечного типа. Это состояние, в свою очередь, – фактор риска развития аденокарциномы пищевода» [3].

Лечение заболевания начинается с коррекции структуры питания и избавления от вредных привычек, заметил он. Если у пациента есть лишний вес, нужно похудеть, курильщикам желательно отказаться от пагубной привычки. По словам Сергея Тихонова, больным важно придерживаться принципов здорового питания, исключить из рациона избыток жирной и сладкой пищи, продукты, провоцирующие изжогу, не переедать, не лежать после еды, не принимать пищу перед сном.

Врач-гастроэнтеролог, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, кандидат медицинских наук, доцент **Сайяр Абдулхаков** подчеркнул: «Если пациент регулярно принимает НПВП, ему стоит помнить, что большинство НПВП-ассоциированных язв возникают бессимптомно. Чтобы вовремя предотвратить их, важно проконсультироваться с врачом перед началом приема препаратов. Профилактика НПВП-гастропатии возможна путем приема антисекреторных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). Сейчас ИПП являются наиболее эффективными препаратами для подавления образования соляной кислоты. Эти препараты снижают ее продукцию и таким образом уменьшают агрессивность желудочного сока. Лечение назначает только врач, так как не все ИПП имеют соответствующие показания в инструкции по медицинскому применению» [5].

Сайяр Абдулхаков добавил, что ингибиторы протонной помпы также используются в схемах лечения, направленных на уничтожение (эрадикацию) *хеликобактер пилори* (*H. pylori*). Уничтожение бактерии с помощью стандартных лечебных режимов – важный элемент профилактики язвенной болезни и одна из стратегий профилактики рака желудка. Эрадикация *H. pylori* также создает благоприятные условия для заживления повреждений слизистой оболочки желудка, сказал он.

Список источников

1. Лапина Т.Л. Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов. Фарматека. Ежегодный сборник избранных научно-медицинских статей. Гастроэнтерология. 2006; 96–103.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 63 (6): 871–880, 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (5): 111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>
4. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Войнован И.Н., Неясова Н.А. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 260–267. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3
5. Ивашкин В. Т., Шептухин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. РЖТК. № 6, 2014.