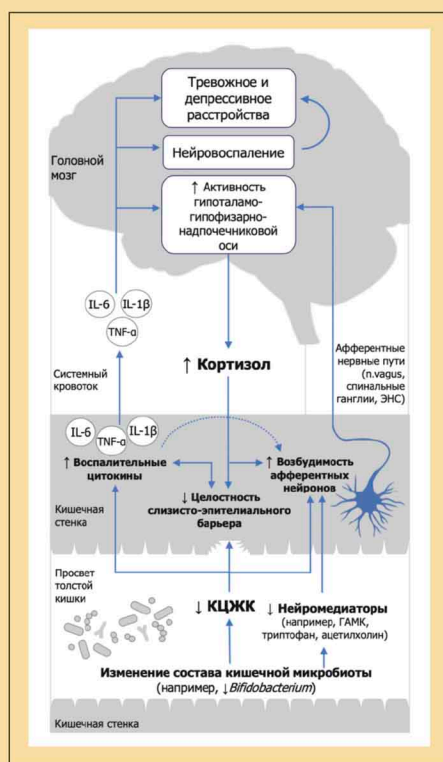


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Основные механизмы развития нейровоспаления, тревожного и депрессивного расстройств при нарушении состава кишечной микробиоты. Пояснения на с. 7–24

Key mechanisms of neuroinflammation, anxiety, and depressive disorders associated with gut microbiota dysbiosis. See pp. 7–24

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук
Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons

Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Печатный Дом», 127550,
Москва, ул. Прянишникова,
д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2026

Подписано в печать: 30.4.2026

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последипломного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Ивашкин Константин Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Демура Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Полуэктова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» на базе ГБУЗ ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой, Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication
of the Russian
Gastroenterological Association
www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
+79031926919

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC)
of the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading peer
PER-reviewed scientific journals
and periodicals recommended
for publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal
of Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2026

Signed to print: 30.4.2026

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Tatiana A. Demura — Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaia — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Roman V. Maslennikov — Dr. Sci. (Med.), research assistant, department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics,

Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Researcher & Head of the course of operative endoscopy; Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of Research Institute of Clinical Surgery in Pirogov Russian National Research Medical University; City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Ивашкин В.Т., Ливзан М.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бордин Д.С., Волель Б.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Романов Д.В., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Бениашвили А.Г., Кучерявый Ю.А., Кляритская И.Л., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Шеянов А.М., Ульянин А.И.*
Сочетание тревожного и депрессивного расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Экспертного совета)7
- Хавкин А.И., Долиншек Е., Шрайнер Е.В., Налетов А.В., Бораева Т.Т., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Климов Л.Я., Камалова А.А., Завражная К.Д.*
Современные подходы и результаты комплексной оценки качества жизни при целиакии: проблемы и пути решения25

Оригинальные исследования

- Кайбышева В.О., Тихонов С.В., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г.*
Эффективность элиминационных диет в лечении взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом36
- Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.*
Роль гимекромона в лечении дисфункции билиарного тракта: систематический обзор и метаанализ клинических исследований46
- Стельмах В.В., Козлов В.К., Самусенко И.А.*
Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов59
- Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Буренчев С.Д., Сенина О.С., Жаркова М.С., Розина Т.П., Глотов О.С., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю.*
Клинико-генетическая база данных как инструмент комплексного анализа орфанного заболевания на примере болезни Вильсона — Коновалова71
- Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Булыгина Е.А., Фарзалиев Р.Х., Мартыанова А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р., Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р., Габдулхакова А.Г.*
Анализ метаболического потенциала кишечного микробиома у пациентов с язвенным колитом в Республике Татарстан83
- Нечай И.А., Перемышленко С.А., Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С.*
Новая хирургическая техника при оперативном лечении пациентов с хронической анальной трещиной96

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Бенуни Н.А.*
Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии104

Клинические наблюдения

- Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э., Шакуров А.Ф., Садыкова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинова А.Х., Абдулганиева Д.И.*
Ультразвуковое исследование в диагностике болезни Крона илеоанального резервуара113

Contents

Reviews

- Ivashkin V.T., Livzan M.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Bordin D.S., Volel B.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Romanov D.V., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Beniashvili A.G., Kucheryavyy Yu.A., Kliaritskaia I.L., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Sheyanov A.M., Ulyanin A.I.*
The Combination of Anxiety and Depressive Disorders
in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Literature Review and Expert Council Resolution) 7
- Khavkin A.I., Dolin ek J., Shrainer E.V., Nalyotov A.V., Boraeva T.T., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Kamalova A.A., Klimov L.Ya., Zavrzhnaya K.D.*
Modern Approaches and Results of Comprehensive Assessment
of Life Quality in Celiac Disease: Problems and Solutions 25

Original articles

- Kaybysheva V.O., Tikhonov S.V., Fedorov E.D., Shapovalianc S.G.*
Efficacy of Elimination Diets in the Treatment
of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis 36
- Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T.*
The Role of Hymecromone in the Treatment of Biliary Tract Dysfunction:
A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials 46
- Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Samusenko I.A.*
Secondary Hepatosiderosis in Chronic Liver Diseases Based
on the Results of Morphological Examination of Hepatobiopsy Specimens 59
- Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Burenchev S.D., Senina O.S., Zharkova M.S., Rozina T.P., Glotov O.S., Ignatova T.M., Asanov A.Yu.*
Clinical Genetic Database as a Tool for Comprehensive Analysis
of Orphan Disease Using Wilson's Disease as an Example 71
- Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Boulygina E.A., Farzaleev R.Kh., Martianova A.G., Grigorieva T.V., Abdulkhakov S.R., Rizvanov A.A., Miftakhova R.R., Gabdoulkhakova A.G.*
Analysis of the Metabolic Potential of the Gut Microbiome
of the Patients with Ulcerative Colitis in Tatarstan Republic 83
- Nechai I.A., Peremyshlenko A.S., Muravitskaia D.Y., Efimova M.S.*
A New Surgical Approach in the Treatment of Chronic Anal Fissure 96

National college of gastroenterology, hepatology

- Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Benuni N.A.*
The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in Iron Deficiency and B₁₂ Deficiency Anemia 104

Clinical guidelines

- Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh., Abdulganieva D.I.*
Intestinal Ultrasound in the Diagnosis of Crohn's Disease
of the Ileoanal Pouch: A Clinical Case 113



Сочетание тревожного и депрессивного расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, М.А. Ливзан², Д.И. Абдулганиева³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵, Н.В. Бакулина⁶, А.Ю. Барановский⁷, Д.С. Бордин^{8,9,10}, Б.А. Волель^{1,11}, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, Н.В. Корочанская¹², С.Н. Маммаев¹³, Е.А. Полуэктова¹, Д.В. Романов^{1,11}, В.В. Цуканов¹⁴, О.С. Шифрин¹, С.Р. Абдулхаков^{3,15}, Д.Н. Андреев⁸, А.Г. Бениашвили¹⁶, Ю.А. Кучерявый¹⁷, И.Л. Кляритская¹⁸, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹⁹, М.В. Перекалина²⁰, А.М. Шеянов^{1,11}, А.И. Ульянин^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

¹⁴ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

¹⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

¹⁶ ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁷ Амбулаторно-госпитальный центр «Ильинская больница», Глухово, Российская Федерация

¹⁸ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

²⁰ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

Цель: рассмотреть современные представления о роли кишечной микробиоты в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника (СРК), тревожных и депрессивных расстройств, а также представить материалы Экспертного совета, который состоялся 19 апреля 2025 г. в Москве.

Основные положения. Вероятным объединяющим фактором развития СРК, тревожных и депрессивных расстройств является изменение состава кишечной микробиоты, которое приводит к нарушению нейро-эндокринных, иммунных и метаболических сигнальных путей взаимодействия между кишечником и головным мозгом (компонентов оси «кишечник — мозг»). Кишечная микробиота играет координирующую роль

в поддержании физиологического постоянства данных путей, однако при нарушении ее состава реализуются патогенетические механизмы, ведущие к сочетанному развитию как СРК, так и тревожных и депрессивных расстройств. Современные данные показали, что у пациентов с СРК, а также у страдающих данными расстройствами больных наблюдается однонаправленное изменение состава кишечной микробиоты, характеризующееся снижением численности бактерий рода *Bifidobacterium*, что предполагает их ключевую роль в патогенезе данных заболеваний. Патогенетически обоснованной терапевтической стратегией при сочетании СРК и психических расстройств представляется в том числе коррекция состава кишечной микробиоты с помощью штаммоспецифических пробиотиков, содержащих представителей рода *Bifidobacterium*. Штаммы *Bifidobacterium longum* 35624 и *Bifidobacterium longum* 1714 продемонстрировали свою клиническую эффективность в уменьшении выраженности симптомов СРК, тревоги и депрессии.

Вывод. Назначение комбинации пробиотических штаммов *Bifidobacterium longum* 35624 и *Bifidobacterium longum* 1714 пациентам с СРК, в том числе с коморбидными психическими расстройствами, является клинически обоснованным. Комбинация данных штаммов перспективна для включения в клинические рекомендации по ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника, психическими и поведенческими расстройствами.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, ось «кишечник — мозг», тревога, депрессия, психические расстройства, пробиотики, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Bifidobacterium longum* 1714

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Биокодекс».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ливзан М.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бордин Д.С., Волель Б.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Романов Д.В., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Бениашвили А.Г., Кучерявый Ю.А., Кляритская И.Л., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Шеянов А.М., Ульянин А.И. Сочетание тревожного и депрессивного расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):7–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-7-24>

The Combination of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Maria A. Livzan², Diana I. Abduganieva³, Olga P. Alexeeva⁴, Sergei A. Alekseenko⁵, Natalia V. Bakulina⁶, Andrey Yu. Baranovsky⁷, Dmitry S. Bordin^{8,9,10}, Beatrice A. Volel^{1,11}, Oxana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Suleiman N. Mammaev¹³, Elena A. Poluektova¹, Dmitry V. Romanov^{1,11}, Vladislav V. Tsukanov¹⁴, Oleg S. Shifrin¹, Sayar R. Abdulkhakov^{3,15}, Dmitry N. Andreev⁸, Allan G. Beniashvili¹⁶, Yury A. Kucheryavyi¹⁷, Irina L. Kliaritskaia¹⁸, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹⁹, Marina V. Perekalina²⁰, Andrey M. Sheyanov^{1,11}, Anatoly I. Ulyanin^{1*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

¹⁴ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁵ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

¹⁶ Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Russian Federation

¹⁸ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

²⁰ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Aim: to review current understanding of the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), anxiety and depressive disorders, and to present the materials of the Expert Council, which met on April 19, 2025, in Moscow.

Key points. A likely unifying factor in the development of IBS, anxiety, and depressive disorders is a change in the composition of the intestinal microbiota, which causes disruption of neuroendocrine, immune, and metabolic signaling pathways of interaction between the gut and brain (components of the gut-brain axis). The intestinal microbiota plays a coordinating

role in maintaining the physiological constancy of these pathways. However, when its composition is disrupted, pathogenic mechanisms are activated, leading to the combined development of both IBS and anxiety and depressive disorders. Recent data have shown that patients with IBS, as well as those suffering from anxiety and depressive disorders, exhibit a unidirectional change in the composition of the intestinal microbiota, characterized by a decrease in the number of *Bifidobacterium* bacteria, suggesting their key role in the pathogenesis of these diseases. A pathogenetically substantiated therapeutic strategy for the combination of IBS and mental disorders includes modifying the gut microbiota using strain-specific probiotics containing *Bifidobacterium* type species. *Bifidobacterium longum* 35624 and *Bifidobacterium longum* 1714 strains have demonstrated clinical efficacy in reducing the severity of IBS symptoms, anxiety, and depression.

Conclusion. Prescribing a combination of *Bifidobacterium longum* 35624 and *Bifidobacterium longum* 1714 probiotic strains to patients with IBS, including those with comorbid mental disorders, is clinically justified. This combination of strains holds promise for inclusion in clinical guidelines for the management of patients with irritable bowel syndrome and mental and behavioral disorders.

Keywords: gut microbiota, microbiome, gut-brain axis, anxiety, depression, mental disorders, probiotics, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Bifidobacterium longum* 1714

Conflict of interest: the Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Livzan M.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Bordin D.S., Volel B.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Romanov D.V., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Beniashvili A.G., Kucheryavy Yu.A., Kiliaritskaia I.L., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Sheyanov A.M., Ulyanin A.I. The Combination of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):7–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-7-24>

19 апреля 2025 г. в Москве под председательством главного внештатного гастроэнтеролога Министерства здравоохранения Российской Федерации, академика РАН, д.м.н., профессора В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению проблемы сочетания тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. В работе экспертного совета также приняли участие главные внештатные гастроэнтерологи федеральных округов Российской Федерации и лидеры мнения. Организаторами мероприятия выступили Сеченовский Университет и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ).

В рамках Экспертного совета были представлены доклады о современных взглядах на роль кишечной микробиоты в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК), тревожных и депрессивных расстройств, а также рассмотрены подходы к оптимизации терапии данных заболеваний.

Доклад академика РАН, профессора, д.м.н. В.Т. Ивашкина и д.м.н. Е.А. Полуэктовой был посвящен актуальным представлениям о ключевых изменениях состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК.

Синдром раздраженного кишечника — хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [1]. Современные исследования патогенеза СРК в значительной степени сосредоточены на концепции нарушения взаимосвязи между кишечником, энтеральной (ЭНС) и центральной нервной системами (ЦНС), вызванного изменением состава кишечной микробиоты [2].

Растущий интерес к значимости кишечной микробиоты для здоровья человека и поиск специ-

фических изменений ее функционального потенциала при СРК и других хронических неинфекционных заболеваниях способствовали развитию методов анализа микробного состава толстой кишки. На сегодняшний день наиболее распространенными методами оценки кишечной микробиоты в клинических исследованиях у пациентов с СРК являются полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование микробной 16S РНК в образцах кала, а также анализ больших данных (big data) с применением машинного обучения [3, 4]. Однако интерпретация полученных результатов требует осторожности и учета многочисленных методологических аспектов.

Например, результаты систематического обзора 22 сравнительных исследований продемонстрировали статистически значимые отличия состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК от здоровых испытуемых: снижение численности представителей родов *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, а также повышение численности представителей семейств *Lactobacillaceae* и *Enterobacteriaceae*. Однако методологическое качество многих включенных в обзор исследований было невысоким: ни одно исследование не было мультицентровым; только в 60 % работ группы были сопоставимы по полу и возрасту; метод секвенирования бактериальной 16S РНК применялся лишь в 45,8 % случаев; лишь в одном исследовании применялся слепой метод анализа образцов [3]. Полученные данные были дополнены результатами более позднего систематического обзора, сфокусированного на 5 исследованиях с применением стандартизированного по набору праймеров ПЦР-теста «GA-map™ Dysbiosis Test». Результат теста интерпретировался с помощью автоматизированного алгоритма в виде «индекса дисбиоза» — показателя степени

отклонения количества изучаемых микробных таксонов в исследуемом образце от референсных значений, характерных для здоровой популяции. Результаты обзора продемонстрировали повышение «индекса дисбиоза» у пациентов с СРК и некоторые характерные особенности состава их кишечной микробиоты: увеличение числа представителей типа *Proteobacteria*, родов *Pseudomonas* и *Dorea*, а также уменьшение количества бактерий типа *Actinobacteria* за счет представителей рода *Bifidobacterium*. Однако и в этих исследованиях сохранялись методологические ограничения, касающиеся репрезентативности групп: в одном исследовании средний возраст пациентов основной группы превышал таковой у пациентов группы контроля; в двух исследованиях в группе пациентов с СРК было неравное количество мужчин и женщин; еще в два исследования были включены только пациенты с вариантом СРК с преобладанием диареи [4].

В настоящее время не сформулированы четкие критерии нормального состава кишечной микробиоты, что затрудняет критическую оценку его нарушений у пациентов с СРК в клинической практике. Во многом это обусловлено отсутствием стандартных методологических подходов к анализу микробного состава толстой кишки. Попытка разрешить спорные вопросы и систематизировать принципы изучения микробиоты человека была предпринята в 2025 г. в консенсусе мультидисциплинарной группы экспертов из США, Китая, Израиля, Канады и стран Европы. Эксперты отметили, что наиболее информативными методами оценки микробного состава в настоящее время служат секвенирование бактериальной 16S РНК и полногеномное секвенирование, в то время

как применение мультиплексной ПЦР и анализа бактериальных культур малоинформативно для этих целей, несмотря на потенциальную пользу данных методов [5].

Таким образом, накопленные к настоящему времени сведения указывают на снижение численности представителей рода *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты пациентов с СРК. Тем не менее для расширения представлений о патогенезе заболевания необходимо дальнейшее изучение состава кишечной микробиоты у данной группы больных с применением стандартизированных методов его анализа.

Продолжая тему нарушения состава кишечной микробиоты, д.м.н. Д.В. Романов привел современные представления об особенностях микробного состава толстой кишки у пациентов с психическими заболеваниями.

Развитие организма человека в постнатальном периоде характеризуется двумя тесно взаимосвязанными и высокодинамичными процессами: созреванием структур головного мозга и становлением состава кишечной микробиоты. С момента колонизации толстой кишки микробиота выполняет важную регуляторную роль в формировании нейронных цепей головного мозга, выступая координатором уровня нейротрансмиттеров в кровотоке и структурах ЦНС [6].

Современные научные данные свидетельствуют о тесной патогенетической связи между нарушениями кишечной микробиоты и развитием ряда психических заболеваний. Достоверные изменения микробного состава на разных таксономических уровнях были выявлены у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, психотическим состоянием, шизофренией,

Таблица. Основные изменения состава кишечной микробиоты у пациентов с психическими заболеваниями

Заболевание	Изменения числа представителей кишечной микробиоты
Депрессия	↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Alistipes</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>
Шизофрения	↑ <i>Coriobacteriaceae</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Clostridium</i> ↓ <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i>
Биполярное расстройство	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Coriobacteria</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Alistipes</i>
Болезнь Паркинсона	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Roseburia</i> ↓ <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Akkermansia</i>
Расстройства аутистического спектра	↑ <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Dialister</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Veillonella</i>
Болезнь Альцгеймера	↑ <i>Blautia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Gemella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Turicibacteraceae</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Mogibacteriaceae</i>
Нервная анорексия	↑ <i>Methanobrevibacter smithii</i>

биполярным расстройством, болезнью Паркинсона, расстройствами аутистического спектра, болезнью Альцгеймера и нервной анорексией (табл.) [7–11].

Несмотря на различия выявленных изменений микробного профиля, общей их характеристикой является снижение числа микробных представителей, поддерживающих противовоспалительный иммунный ответ и синтезирующих различные нейромедиаторы (например, дофамин, триптофан и его производные, катехоламины и другие). Тем не менее метаанализы на сегодняшний день не обнаруживают уникальных, специфичных для отдельных психических расстройств, изменений в составе кишечной микробиоты, несмотря на наличие убедительного теоретического обоснования такой связи. Например, метаанализ 34 исследований типа «случай — контроль», включивший 1519 пациентов с различными психическими расстройствами (тяжелое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, психоз, шизофрения, нервная анорексия, тревожное, обсессивно-компульсивное, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности) и 1429 лиц контрольной группы, выявил общую тенденцию к снижению альфа-разнообразия (видового богатства) кишечной микробиоты в группе пациентов, однако статистически значимое снижение было подтверждено только для подгруппы лиц с биполярным расстройством. Общие закономерности изменения микробного состава толстой кишки были обнаружены при большом депрессивном, биполярном, тревожном расстройствах, психозе и шизофрении: снижение доли бактерий родов *Faecalibacterium* и *Coprococcus*, а также повышение числа представителей *Eggerthella* [12].

Более поздний систематический анализ, объединивший данные 24 исследований большого депрессивного расстройства, 7 исследований биполярного расстройства и 15 исследований шизофрении (всего 2510 пациентов и 2407 здоровых участников), продемонстрировал аналогичные результаты, однако обратил внимание на более высокие уровни представителей *Lactobacillus* у пациентов с данными психическими расстройствами [9]. К сожалению, в обоих вышеуказанных метаанализах отмечена высокая гетерогенность изучаемых подгрупп и методов анализа микробного состава, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Ряд недавних исследований с применением Менделевской рандомизации указывает на критическую роль определенных представителей кишечной микробиоты в предупреждении развития психических расстройств, что определяет к ним особый научный интерес. Принцип данного метода заключается в установлении предполагаемой причинно-следственной связи между генетической предрасположенностью и развитием заболеваний при воздействии внешних факторов риска. В недавнем анализе больших данных с применением Менделевской рандомизации было

показано, что более высокий уровень в составе кишечной микробиоты представителей семейства Bifidobacteriaceae (отношение шансов (ОШ) — 0,90; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,83–0,98), порядка Clostridiales (ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,81–0,95) и рода *Parasutterella* (ОШ = 0,75; 95% ДИ: 0,64–0,88) снижает риск депрессии у генетически предрасположенных лиц. В то же время повышенное число бактерий семейства Oxalobacteraceae (ОШ = 1,78; 95% ДИ: 1,24–2,56), класса Deltaproteobacteria (ОШ = 2,17; 95% ДИ: 1,38–3,40) и порядка Desulfovibrionales (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,41–3,49), напротив, характеризуется высоким риском ее развития. Также представители порядка Bifidobacteriales (ОШ = 0,80; 95% ДИ: 0,75–0,85) и рода *Bifidobacterium* (ОШ = 0,79; 95% ДИ: 0,74–0,84) продемонстрировали отрицательную связь с риском тревожных расстройств, в то время как семейство Lactobacillaceae (ОШ = 1,18; 95% ДИ: 1,08–1,28) и порядок Clostridiales (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 1,05–1,27) — положительную [13].

Совокупность этих результатов свидетельствует о том, что изменения состава кишечной микробиоты тесно сопряжены с развитием психических расстройств. Хотя уникальные таксоны и биомаркеры остаются не вполне идентифицированными, этиологическая роль определенных представителей (например, *Bifidobacterium*) в развитии и профилактике данных заболеваний заслуживает дальнейшего изучения.

На основании обзора актуальных данных в докладе д.м.н. Д.В. Романова и А.М. Шеянова была представлена концепция коморбидности СРК, психических и поведенческих расстройств.

Современные исследования выявляют высокую степень распространенности и широкий спектр психоэмоциональных расстройств у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, преимущественно при СРК. Например, в метаанализе 73 сравнительных исследований распространенность тревожного расстройства у пациентов с СРК и здоровых испытуемых составила 39,1 % (95% ДИ: 32,4–45,8) и 23% (95% ДИ: 17,2–28,8), а депрессивных расстройств — 28,8% (95% ДИ: 23,6–34) и 23,3% (95% ДИ: 17,2–29,4) соответственно. При этом риск возникновения указанных нарушений у пациентов с СРК оказался в 3 раза выше, чем у лиц группы контроля: показатель отношения рисков развития тревоги и депрессии составил 3,11 (95% ДИ: 2,43–3,98) и 3,04 (95% ДИ: 2,37–3,91) [14]. Эти закономерности были подтверждены в исследовании типа «случай — контроль» с участием 160 пациентов с СРК и 200 здоровых лиц: за 18 месяцев симптомы психических расстройств развились у 84,4 % пациентов с СРК и у 41,5 % испытуемых контрольной группы. У пациентов с СРК, в отличие от здоровых участников исследования, статистически значимо чаще развивались рекуррентная депрессия

(27,5 % vs. 16 % соответственно; $p < 0,05$), генерализованное тревожное расстройство (30 % vs. 13 % соответственно; $p < 0,001$) и тревожно-депрессивное расстройство (10,6 % vs. 2 % соответственно; $p < 0,001$) [15]. Сведения о развитии СРК у пациентов с ранее диагностированными психическими заболеваниями, наоборот, весьма ограничены, хотя отдельные наблюдения свидетельствуют о наличии такой взаимосвязи [16].

Причины сочетания функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и психических заболеваний окончательно не известны, однако предполагается многофакторный характер их развития. Важное внимание уделено генетическим детерминантам данных проявлений. Современные геномные исследования идентифицировали 127 перекрестных геномных локусов, ассоциированных с коморбидностью СРК и психических расстройств. При этом выявлены специфичные паттерны: 7 локусов уникальны для сочетания СРК с генерализованным тревожным расстройством, 35 — для коморбидности СРК и большого депрессивного расстройства, 27 локусов характерны для сочетания СРК с биполярным расстройством, а 15 локусов ассоциированы с одновременным наличием СРК и шизофрении. Данные гены реализуют сложные функции, участвующие в иммунной регуляции, нейрональной пластичности и развитии эпителиальных тканей, что указывает на их роль в формировании воспалительного иммунного ответа, физиологической устойчивости нервной системы и поддержания структурной целостности кишечного барьера [17]. Результаты нейровизуализационных исследований свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмом некоторых вышеуказанных генов и характерными особенностями физиологии нейрональных сетей, отвечающих за высшую нервную деятельность. У пациентов с СРК описаны характерные отклонения в физиологичном функционировании нейронных сетей, проявляющиеся снижением нисходящего тормозного контроля боли (ослабление сети оперативного покоя), усилением восприятия и обработки афферентной информации (гиперактивность сенсомоторной сети), чрезмерной оценкой сигналов угрозы здоровью и нарушением переключения между другими нейронными сетями (гиперактивность сети «значимость») [18].

Отдельно отмечено, что при сочетании СРК и психоэмоциональных расстройств наблюдаются более выраженные изменения цитокинового профиля и состава кишечной микробиоты. У пациентов с СРК и тревожно-депрессивными расстройствами наблюдается более высокий уровень в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) 1 β , фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor) α) и меньший — противовоспалительного цитокина IL-10 [19] по сравнению с больными только с СРК. При сочетании депрессии с СРК в составе кишечной микробиоты таких больных

более выражено снижен уровень представителей родов *Bifidobacterium*, *Sutterella*, *Butyricimonas*, *Butyricoccaceae* UCG009 и повышено число бактерий рода *Proteus* [20].

Своевременная диагностика психоэмоциональных нарушений у пациентов с СРК весьма затруднительна в практике врача-клинициста. Основными инструментами для выявления данных расстройств служат различные шкалы, интервью и специализированные персонализированные подходы (нейровизуализация мозга, геномные и фармакогеномные исследования, анализ биомаркеров и другие). Наиболее важными шкалами в клинической практике являются Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), Шкала краткой психиатрической оценки (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale), Шкала депрессии Бека (BDI, Beck Depression Inventory), Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера (STAI, State-Trait Anxiety Inventory), Опросник для самодиагностики депрессии пациента (PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9) и Опросник генерализованного тревожного расстройства 7 (GAD-7, General Anxiety Disorder 7) [21].

В докладе **к.м.н. А.Г. Бениашвили** было подчеркнуто, что кишечная микробиота выступает одним из ключевых звеньев в патогенезе сочетания функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и психических расстройств.

Взаимосвязь между кишечником и головным мозгом осуществляется с помощью сложных нейроэндокринных, иммунных и метаболических сигнальных путей, постоянство которых координируется кишечной микробиотой [22].

В формировании нейроэндокринного сигнального пути участвуют афферентные и эфферентные нейроны ЭНС и ЦНС, а также структуры головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Восходящие к ЦНС и нисходящие к ЭНС сигналы, передающиеся по волокнам блуждающего нерва, энтеральных и спинальных нейронов, повышают или снижают активность гипоталамо-надпочечниковой оси, что приводит к изменению концентрации кортизола в системном кровотоке. Кортизол, в свою очередь, влияет на активность нейронов в ЦНС и ЭНС, формируя замкнутую регуляторную систему, интегрирующую нервные и гормональные звенья [23]. Кишечная микробиота координирует афферентные сигналы за счет регуляции локального иммунного ответа и продукции различных молекул, изменяющих чувствительность афферентных нервных волокон блуждающего нерва и ЭНС к механическим и химическим раздражителям в толстой кишке [24].

Иммунный путь подразумевает регуляторное влияние циркулирующих в системном кровотоке про- и противовоспалительных цитокинов на нейроны ЦНС и ЭНС. Соотношение данных цитокинов изменяется в ответ на сенсибилизацию дендритных клеток и тканевых макрофагов

слизистой оболочки толстой кишки бактериальными клетками и их компонентами [25]. В условиях постоянства состава микробиоты дендритные клетки продуцируют преимущественно противовоспалительные цитокины (например, IL-10), однако при нарушении микробного состава их активность смещается в сторону выработки воспалительных медиаторов. Сенсибилизация тканевых макрофагов, приводящая также к продукции воспалительных цитокинов, осуществляется при нарушении проницаемости эпителиального барьера с развитием бактериальной транслокации микробных клеток в подслизистый слой [26, 27]. При нарастании выраженности воспалительного иммунного ответа нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что сопровождается активацией клеток микроглии в структурах головного мозга и развитием нейровоспаления с повреждением олигодендроцитов, астроцитов и глиальных клеток. С позиции современных данных нейровоспаление рассматривается в качестве одного из ключевых звеньев формирования психических и нейродегенеративных заболеваний [27].

Метаболический (или гуморальный) сигнальный путь обусловлен прямым влиянием эффекторных молекул в системном кровотоке на нейротрансмиттерные рецепторы нейронов ЦНС и ЭНС. К таким молекулам относятся катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, кишечные пептиды (холецистокинин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид 1), вторичные желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и другие [28]. Кишечная микробиота способна синтезировать и метаболизировать различные медиаторы данного сигнального пути, поддерживая или изменяя направленность его эффектов [29]. Например, приводятся данные о том, что изменение состава кишечной микробиоты ассоциировано с нарушением серотонинергической нейротрансмиссии и сопровождается нарушением моторики толстой кишки, когнитивной дисфункцией, развитием депрессии и соматизации [30].

Несмотря на координирующую роль, постоянство состава микробиоты толстой кишки находится в прямой зависимости от активности оси «кишечник — мозг» по принципу обратной связи. Отклонения вегетативной регуляции, вызванные изменением постоянства ЦНС (например, при стрессе, психоэмоциональных нарушениях, приеме лекарственных препаратов), изменяют моторику толстой кишки, продукцию муцина слизистой оболочкой и напряженность кишечного иммунного ответа, которые в совокупности приводят к сдвигам микробного состава. Например, хорошо известно, что стресс-индуцированное повышение уровня кортизола и норадреналина приводит к статистически значимым изменениям микробного состава с селективным увеличением количества условно-патогенных видов [31]. Также известно, что некоторые психотропные препараты

способны оказывать влияние на состав кишечной микробиоты. Например, в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано ингибирующее влияние антидепрессантов (флувоксамина, венлафаксина, эсциталопрама, миртазапина) на рост ее комменсальных представителей — *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *B. bifidum* и *L. rhamnosus* [32].

Таким образом, кишечная микробиота играет координирующую роль в поддержании физиологического постоянства ключевых структур оси «кишечник — мозг», а последствия нарушения микробного состава формируют патогенетические механизмы, ведущие к развитию как функциональных заболеваний ЖКТ, так и психических расстройств (рис.).

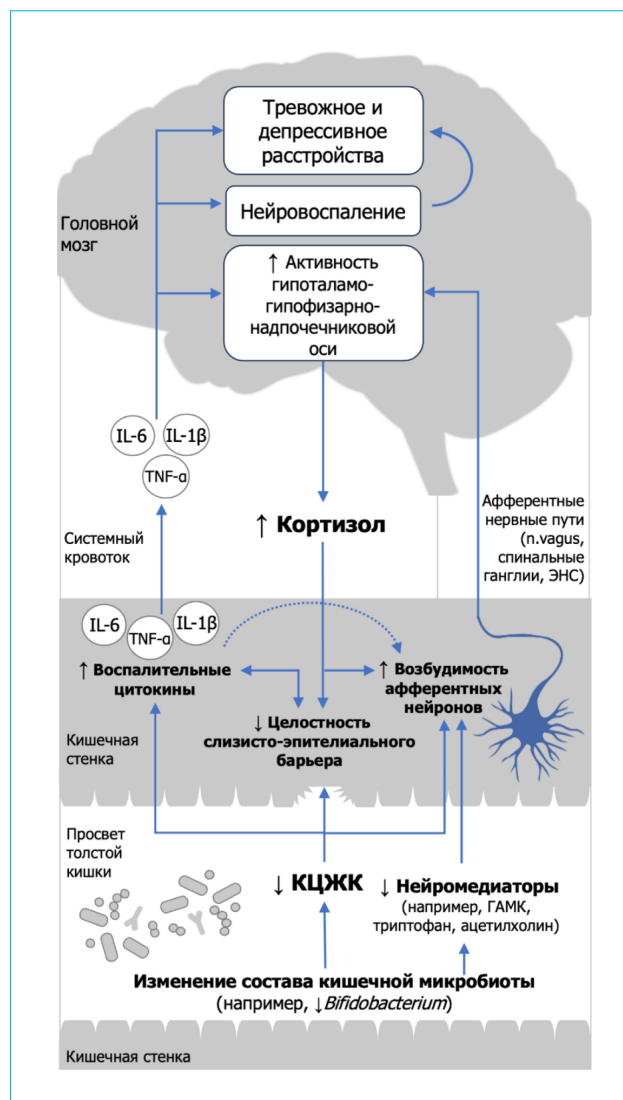


Рисунок. Основные механизмы развития нейровоспаления, тревожного и депрессивного расстройства при нарушении состава кишечной микробиоты. IL — интерлейкин; TNF-α — фактор некроза опухоли α; ЭНС — энтеральная нервная система; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

Изучение данной научной парадигмы способствовало формированию концепции трехкомпонентной функциональной оси «микробиота — кишечник — мозг», подчеркивающей значимость кишечной микробиоты в реализации функций, критически важных для стабильного состояния оси «кишечник — мозг» [33].

Поддержание постоянства нейроэндокринного, иммунного и метаболического путей за счет коррекции состава кишечной микробиоты следует рассматривать в качестве перспективного и патогенетически обоснованного подхода в терапии сочетания функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и психических расстройств. С этих позиций особую значимость приобретает изучение возможностей потенцирования терапевтического эффекта психотропных препаратов и снижения их негативного влияния на состав кишечной микробиоты.

О потенциале бактерий типа *Actinomycetota* сообщила в своем докладе член-корреспондент РАН, д.м.н. М.А. Ливзан.

Представители типа *Actinomycetota* (ранее — *Actinobacteria*) составляют лишь 1–10 % от общего числа бактерий кишечной микробиоты человека, в то время как бактерии типа *Bacilota* (ранее — *Firmicutes*) составляют примерно 50–80 % ее состава, *Bacteroidota* (ранее — *Bacteroides*) — до 40 %, *Pseudomonadota* (ранее — *Proteobacteria*) — до 10 %, *Fusobacteria* — до 5 %, *Verrucomicrobia* — менее 1 %. Основные представители типа *Actinomycetota*, относящиеся к родам *Streptomyces*, *Actinomyces*, *Collinsella*, *Eggerthella* и *Bifidobacterium*, играют значимую роль в организме человека [34].

Streptomyces и *Actinomyces* способны поддерживать колонизационную резистентность в толстой кишке за счет синтеза различных противомикробных пептидов и бактериоцинов (например, AMP1, SLG10 и JLA-9, арканоцина и арахницина), которые обладают активностью против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий и формируемых ими биопленок [35]. *Actinomyces* известны также своей способностью продуцировать КЦЖК (преимущественно ацетат), а также формиат, сукцинат и лактат, которые выступают в роли первичного субстрата для жизнедеятельности других бактерий. Приводятся данные о том, что доля *Actinomyces* в составе кишечной микробиоты возрастает при повышении активности воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона) и снижается на фоне консервативного лечения, однако механизмы этой взаимосвязи не изучены [36]. Бактерии рода *Collinsella* также способны синтезировать КЦЖК, метаболизируя преимущественно пищу животного происхождения. Численность *Collinsella* положительно коррелирует с уровнем циркулирующего в кровотоке инсулина и отрицательно — с уровнем триглицеридов. Тем не менее роль данных микроорганизмов неоднозначна: их число возрастает

у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [37]. *Eggerthella* способны превращать первичные желчные кислоты во вторичные, метаболизировать компоненты растительной пищи (полифенолы и лигнаны), инактивировать некоторые лекарственные препараты (например, дигоксин), а также метаболизировать дофамин в тирамин [38].

Наиболее хорошо изученным представителем типа *Actinomycetota* является род *Bifidobacterium*. Внимание к бактериям данного рода обусловлено их положительным влиянием на макроорганизм, реализующимся при помощи различных механизмов. *Bifidobacterium* обеспечивают колонизационную резистентность за счет адгезии к поверхности колоноцитов, конкурируя за ареал обитания с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также благодаря синтезу различных бактериоцинов (например, ацидоцина В, бифидина I, термофилина, бифилакта и других) [39]. Взаимодействие *Bifidobacterium* с Toll-подобными рецепторами дендритных клеток слизистой оболочки толстой кишки приводит к повышению синтеза IL-10, уменьшению воспалительного иммунного ответа в слизистой оболочке и сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-23 и TNF- α) в ней [40, 41]. Кроме этого, *Bifidobacterium* метаболизируют полисахариды растительной пищи и муцин слизи на поверхности колоноцитов с образованием КЦЖК — ацетата, пропионата и бутирата, которые изменяют активность, метаболизм и дифференцировку клеток человека [42].

Среди эффектов — снижение pH просвета толстой кишки, угнетение синтеза воспалительных цитокинов, повышение чувствительности к инсулину, обеспечение адекватной моторики толстой кишки, усиление всасывания электролитов в толстой кишке, а также регуляция аппетита, артериального давления, степени минерализации костной ткани и многие другие процессы [43]. Функции КЦЖК реализуются с помощью двух основных механизмов: изменения активности внутриклеточных сигнальных путей (за счет связывания КЦЖК с G-белок-сопряженными рецепторами на мембране клеток) и изменения транскрипционного профиля клетки (за счет связывания КЦЖК с гистоновым комплексом в ядре клетки) [44]. Кроме этого, *Bifidobacterium* за счет продукции КЦЖК и подавления провоспалительных сигнальных путей способны поддерживать целостность кишечного слизисто-эпителиального и гематоэнцефалического барьеров, усиливая экспрессию белков плотных контактов (клаудина, окклюдина, зонулина-1) клетками данных структур [42–44].

Таким образом, бактерии типа *Actinomycetota* характеризуются двойственным влиянием на организм человека, однако представители рода *Bifidobacterium* обладают широким спектром полезных свойств. Многочисленные клинические исследования подтверждают эффективность штаммов *Bifidobacterium*

при различных хронических неинфекционных заболеваниях, включая тревожные и депрессивные расстройства [45].

Доклад **А.И. Ульянина** был посвящен возможностям применения пробиотиков в терапии СРК с позиции актуальных клинических рекомендаций.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [46]. Известно, что функции пробиотических микроорганизмов во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их реализация зависит от функционального потенциала входящих в состав пробиотика штаммов [46, 47]. В научной литературе пробиотики принято разделять на моноштаммовые (содержащие лишь один штамм в препарате) и мультиштаммовые (содержащие 2 штамма и более), однако такая классификация носит сугубо описательный характер и не отражает их клиническую эффективность [48]. С позиции медицины, основанной на доказательствах, эффективность и безопасность пробиотиков определяются штаммоспецифичностью состава, количеством микроорганизмов в однократной и суточной дозах, формой выпуска и длительностью приема, которые подтверждаются надлежащими клиническими исследованиями [46, 49].

Результаты ряда метаанализов показали, что применение пробиотиков является перспективным подходом в терапии СРК. Например, в метаанализе 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) с участием 3144 испытуемых с СРК было продемонстрировано, что пробиотики уменьшают выраженность симптомов заболевания (ОШ = 1,50; 95% ДИ: 1,23–1,83), при этом показатель «number needed to treat» оказался равным 5. Отдельно отмечена эффективность пробиотиков при СРК для уменьшения выраженности абдоминальной боли (метаанализ 18 РКИ с участием 2766 пациентов; стандартизированная средняя разница (ССР) составила –0,31; 95% ДИ: –0,45...–0,17) и вздутия живота (метаанализ 15 РКИ с участием 2283 пациентов; ССР = –0,20; 95% ДИ: –0,38...–0,01) по сравнению с плацебо [50]. Однако ввиду значительной гетерогенности исследуемых групп пациентов и изучаемых пробиотических составов оценка эффективности лечения СРК конкретными пробиотическими препаратами представляется затруднительной для реализации в клинической практике. Тем не менее эффективные при СРК пробиотики были определены в недавнем метаанализе 40 РКИ, в котором учитывалась специфичность штаммов с поправкой на гетерогенность групп. В качестве одного из наиболее эффективных при СРК пробиотических составов был отмечен пробиотик, содержащий *Bifidobacterium longum* 35624, который продемонстрировал свою способность уменьшать выраженность симптомов СРК (ССР = –9,4;

95% ДИ: –13,0...–5,8; $p < 0,001$), оцениваемых по шкале IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System) [51].

В 2024 г. был проведен пересмотр клинических рекомендаций по СРК. С учетом накопленных данных в актуальную версию документа были внесены положения о целесообразности включения в схему терапии пациентов с СРК доказавших свою эффективность штаммоспецифических пробиотиков с целью уменьшения выраженности симптомов заболевания (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1). В данной версии рекомендаций был также указан пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624, рекомендуемый к применению в качестве монотерапии СРК в дозе 1×10^9 КОЕ курсом 1 раз в день на период не менее 28 дней.

Таким образом, эффективность пробиотиков при СРК характеризуется строгой штаммоспецифичностью и подтверждается результатами метаанализов клинических исследований. Несмотря на гетерогенность исследований, штаммы с доказанной эффективностью (в частности, *Bifidobacterium longum* 35624) закреплены в актуальной версии клинических рекомендаций по СРК.

В докладе **А.М. Шеянова** были подробно изложены современные представления о терапевтическом потенциале специфических пробиотических штаммов *Bifidobacterium* в терапии СРК и ассоциированных с ним психических расстройств.

Отдельные представители рода *Bifidobacterium* способны поддерживать противовоспалительный иммунный ответ, поддерживать целостность кишечного эпителиального барьера, синтезировать ключевые нейромедиаторы и регуляторные молекулы, а также повышать порог устойчивости к стрессу. Совокупность этих эффектов обуславливает их комплексное воздействие на патогенез СРК и сочетанных психических заболеваний [52]. Например, штамм *B. longum* 35624 известен своей способностью поддерживать целостность кишечного слизисто-эпителиального барьера за счет повышения уровня IL-10 и снижения уровня экспрессии IL-6, IL-8 и TNF- α тканевыми макрофагами и лимфоцитами кластера CD4⁺ [53]. В экспериментальных исследованиях на грызунах было также установлено, что *B. longum* 35624 увеличивает в системном кровотоке концентрацию триптофана и кинурениновой кислоты, обладающей нейропротективными свойствами, что тесно сопряжено со статистически значимым уменьшением проявлений депрессивно-подобного поведения у животных в тесте принудительного плавания [54]. В серии экспериментов на лабораторных крысах была также подтверждена способность *B. longum* 35624 повышать порог восприятия висцеральной боли [55].

Штамм *Bifidobacterium longum* 1714 обладает схожим с *B. longum* 35624 потенциалом действия. Оба штамма имеют общие механизмы действия и способны поддерживать синтез противовоспалительных

цитокинов, продуцировать КЦЖК, регулировать уровень триптофана и его производных [56]. Однако штамм *B. longum* 1714 характеризуется уникальными положительными свойствами в отношении психоэмоциональных расстройств, что подтверждено в клинических исследованиях. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 40 здоровых добровольцев было установлено, что применение *B. longum* 1714 на протяжении 4 недель статистически значимо изменяет электрофизиологическую активность головного мозга за счет увеличения мощности тета- и альфа-ритмов в области лобной коры и поясной извилины головного мозга, возникающих в ответ на стрессовую нагрузку.

Наблюдаемые нейрофизиологические изменения на фоне приема пробиотика отражают повышение активности центров психологической адаптации мозга для контррегуляции негативных эмоций [57]. Способность *B. longum* 1714 угнетать проявления стресса была также продемонстрирована в 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 22 здоровых добровольцев, у которых оценивались уровень кортизола в слюне и активность зон головного мозга с помощью электроэнцефалографии. Применение пробиотика статистически значимо снижало уровень кортизола в слюне, усиливало активность префронтальной коры и улучшало зрительно-пространственную память в ответ на стресс [56]. В 8-недельном рандомизированном исследовании с участием 89 взрослых с нарушением сна (оцениваемого по Питтсбургскому индексу качества сна — PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)) применение *B. longum* 1714 статистически значимо превосходило плацебо в улучшении качества сна и снижении дневной дисфункции из-за сонливости ($p < 0,05$), а также в повышении уровня качества жизни за счет социального функционирования и уровня физической активности, согласно опроснику SF-36 (Short Form 36; $p < 0,05$) [58]. Аналогичное рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 20 студентов продемонстрировало эффективность *B. longum* 1714 в улучшении качества и продолжительности сна, оцениваемых с помощью PSQI, на фоне вызванного подготовкой к экзаменам стресса ($p < 0,05$) [59].

Комбинированное применение штаммов *B. longum* 35624 и *B. longum* 1714 представляется целесообразным в терапии СРК и ассоциированных с ним психических расстройств. Например, в исследовании с участием 40 пациентов с СРК в сочетании с тревожным или депрессивным расстройством прием комбинации данных штаммов на протяжении 8 недель приводил к статистически значимому снижению выраженности симптомов СРК (оцениваемых по шкале IBS-SSS), тревоги и депрессии (по шкале HADS), а также к улучшению качества сна (согласно индексу PSQI). Данные изменения

сопровождались нормализацией уровня кортизола в слюне при пробуждении и статистически значимым повышением уровня мозгового нейротрофического фактора в крови, уровень которого оставался выше исходного после прекращения курса лечения [60]. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии штаммов *B. longum* 35624 и *B. longum* 1714 на ключевые патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушения оси «микробиота — кишечник — мозг».

Участники Экспертного совета отметили значимость кишечной микробиоты в поддержании путей взаимосвязи между кишечником и головным мозгом. Представленные докладчиками данные обосновывают необходимость разработки инновационных стратегий коррекции состава кишечной микробиоты, базирующихся на специфических его нарушениях, при различных хронических неинфекционных заболеваниях. В ходе обсуждения также был достигнут консенсус относительно необходимости разработки региональных референсных значений нормы состава кишечной микробиоты для населения РФ.

После обсуждения представленных докладов и дискуссии была принята резолюция.

Резолюция Экспертного совета

1. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника и страдающие тревожным и депрессивным расстройствами больные имеют однонаправленные изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением численности бактерий рода *Bifidobacterium*, что указывает на участие данных представителей в развитии и прогрессировании указанных заболеваний.

2. Повышение доли представителей семейства Bifidobacteriaceae и родов *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты снижает риск развития тревожного и депрессивного расстройств. Повышение доли бактерий семейства Oxalobacteraceae, класса Deltaproteobacteria и порядка Desulfovibrionales повышает риск депрессии, а бактерий семейства Lactobacillaceae и порядка Clostridiales — риск тревожного расстройства.

3. У пациентов с СРК и указанными психическими расстройствами снижение численности бактерий рода *Bifidobacterium* сопряжено с изменением функции кишечного и гематоэнцефалического барьеров, а также сопровождается усилением воспалительного иммунного ответа за счет повышения пула провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. Данные нарушения predisполагают к развитию нейровоспаления, выступающего фактором риска развития как психических, так и поведенческих расстройств.

4. Комбинация пробиотических штаммов *Bifidobacterium longum* 35624 и *Bifidobacterium longum* 1714 продемонстрировала клиническую эффективность в снижении выраженности симптомов СРК, тревоги и депрессии. Назначение комбинации

данных пробиотических штаммов *B. longum* 35624 и *B. longum* 1714 пациентам с СРК и сопутствующими психическими расстройствами следует рассматривать как патогенетически и клинически обоснованное.

5. Комбинация штаммов *B. longum* 35624 и *B. longum* 1714 перспективна для включения в клинические рекомендации по ведению пациентов

с СРК, а также с различными психическими и поведенческими расстройствами. Данная комбинация штаммов может быть рассмотрена в роли адъювантной терапии при назначении антидепрессантов с целью коррекции нарушений состава кишечной микробиоты, вызванных препаратами данной группы, а также для потенцирования их терапевтического эффекта.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колoproктология*. 2022;21(1):10–25. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10–25. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25
- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):4–12. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
- Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
- Teige E.S., Sortvik U., Lied G.A. A systematic review: Fecal bacterial profile in patients with irritable bowel syndrome analyzed with the GA-map dysbiosis test based on the 16S rRNA gene of bacterial species or groups. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:109–20. DOI: 10.2147/CEG.S451675
- Porcari S., Mullish B.H., Asnicar F., Ng S.C., Zhao L., Hansen R., et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(2):154–67. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00311-X
- Tiwari P., Dwivedi R., Bansal M., Tripathi M., Dada R. Role of gut microbiota in neurological disorders and its therapeutic significance. *J Clin Med*. 2023;12(4):1650. DOI: 10.3390/jcm12041650
- Ullah H., Arbab S., Tian Y., Liu C.Q., Chen Y., Qijie L., et al. The gut microbiota-brain axis in neurological disorder. *Front Neurosci*. 2023;17:1225875. DOI: 10.3389/fnins.2023.1225875
- Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A., Koulaouzidis A., Loniewski I. Microbiome – the missing link in the gut-brain axis: Focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J Clin Med*. 2018;7(12):521. DOI: 10.3390/jcm7120521
- McGuinness A.J., Davis J.A., Dawson S.L., Loughman A., Collier F., O'Hely M., et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1920–35. DOI: 10.1038/s41380-022-01456-3
- Schwarz E., Maukonen J., Hyytiäinen T., Kieseppä T., Orešić M., Sabunciyar S., et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018;192:398–403. DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.017
- Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D., Schwartz O.S., Simmons J.G., Cowan C.S.M. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021;83:101943. DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101943
- Nikolova V.L., Smith M.R.B., Hall L.J., Cleare A.J., Stone J.M., Young A.H. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343–54. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573
- Lai Y., Xiong P. Analysis of gut microbiota and depression and anxiety: Mendelian randomization from three datasets. *Gen Hosp Psychiatry*. 2025;94:206–18. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2025.03.012
- Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132–43. DOI: 10.1111/apt.15325
- Kawoos Y., Wani Z.A., Kadla S.A., Shah I.A., Hussain A., Dar M.M., et al. Psychiatric co-morbidity in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center in Northern India. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):555–60. DOI: 10.5056/jnm16166
- Kashani S.A., Mari M.U., Ilyas M., Rasool G., Rumi J., Ali H., et al. Frequency of subtypes of irritable bowel syndrome in subtypes of schizophrenia. *J Psychol Clin Psychiatry*. 2017;7(6):00458. DOI: 10.15406/jpcpy.2017.07.00458
- Tesfaye M., Jaholkowski P., Hindley G.F.L., Shadrin A.A., Rahman Z., Bahrami S., et al. Shared genetic architecture between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders reveals molecular pathways of the gut-brain axis. *Genome Med*. 2023;15(1):60. DOI: 10.1186/s13073-023-01212-4
- Mayer E.A., Ryu H.J., Bhatt R.R. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1451–65. DOI: 10.1038/s41380-023-01972-w
- Nakagawa Y., Yamada S. Novel hypothesis and therapeutic interventions for irritable bowel syndrome: Interplay between metal dyshomeostasis, gastrointestinal dysfunction, and neuropsychiatric symptoms. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(5):2661–76. DOI: 10.1007/s11010-024-05153-3
- Su Q., Tun H.M., Liu Q., Yeoh Y.K., Mak J.W.Y., Chan F.K., et al. Gut microbiome signatures reflect different subtypes of irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2157697. DOI: 10.1080/19490976.2022.2157697
- Torres-Rosado L., Lozano O.M., Sanchez-Garcia M., Fernández-Calderón F., Diaz-Batanero C. Operational definitions and measurement of externalizing behavior problems: An integrative review including research models and clinical diagnostic systems. *World J Psychiatry*. 2023;13(6):278–97. DOI: 10.5498/wjp.v13.i6.278
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):68–76. [Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-68-92
- Rusch J.A., Layden B.T., Dugas L.R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689
- Petrut S.M., Bragaru A.M., Munteanu A.E., Moldovan A.D., Moldovan C.A., Rusu E. Gut over mind: Exploring the powerful gut-brain axis. *Nutrients*. 2025;17(5):842. DOI: 10.3390/nu17050842

25. O'Riordan K.J., Moloney G.M., Keane L., Clarke G., Cryan J.F. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025;6(3):101982. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.101982
26. Park J.C., Chang L., Kwon H.K., Im S.H. Beyond the gut: Decoding the gut-immune-brain axis in health and disease. *Cell Mol Immunol*. 2025;22(11):1287–312. DOI: 10.1038/s41423-025-01333-3
27. Jia X., Wang J., Ren D., Zhang K., Zhang H., Jin T., et al. Impact of the gut microbiota-Th17 cell axis on inflammatory depression. *Front Psychiatry*. 2024;15:1509191. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1509191
28. Chen C., Wang G.Q., Li D.D., Zhang F. Microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Mol Biomed*. 2025;6(1):64. DOI: 10.1186/s43556-025-00307-1
29. Huang Y., Wang Y.F., Miao J., Zheng R.F., Li J.Y. Short-chain fatty acids: Important components of the gut-brain axis against AD. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116601. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116601
30. Ульянин А.И., Полужикова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А. и др. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(4):71–87. [Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., et al. Gut microbiota, tryptophan metabolism, quality of life, psychoemotional and cognitive impairments in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(4):71–87. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87
31. Zhang X., Jin W.W., Wang H.G. Correlation between the neuroendocrine axis, microbial species, inflammatory response, and gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2024;30(35):3985–995. DOI: 10.3748/wjg.v30.i35.3985
32. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E., Leonov V., Neznakov N., Mazo G. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the *in vitro* study. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1132127. DOI: 10.3389/fnbeh.2023.1132127
33. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
34. Cantón R., De Lucas Ramos P., García-Botella A., García-Lledó A., Hernández-Sampelayo T., Gómez-Pavón J., et al. Human intestinal microbiome: Role in health and disease. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(6):438–53. DOI: 10.37201/req/056.2024
35. Kurnianto M.A., Kusumaningrum H.D., Lioe H.N., Chasanah E. Partial purification and characterization of bacteriocin-like inhibitory substances produced by *Streptomyces* sp. isolated from the gut of Chanos chanos. *Biomed Res Int*. 2021;2021:7190152. DOI: 10.1155/2021/7190152
36. Li J., Li Y., Zhou Y., Wang C., Wu B., Wan J. Actinomyces and alimentary tract diseases: A review of its biological functions and pathology. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3820215. DOI: 10.1155/2018/3820215
37. Hu X., Yu C., He Y., Zhu S., Wang S., Xu Z., et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):119. DOI: 10.1186/s12866-024-03278-5
38. Viehof A., Haange S.B., Streidl T., Schubert K., Engelmann B., Haller D., et al. The human intestinal bacterium *Eggerthella lenta* influences gut metabolomes in gnotobiotic mice. *Microbiome Res Rep*. 2024;3(2):14. DOI: 10.20517/mrr.2023.65
39. Sharma D., Gajjar D., Seshadri S. Understanding the role of gut microfloral bifidobacterium in cancer and its potential therapeutic applications. *Microbiome Res Rep*. 2023;3(1):3. DOI: 10.20517/mrr.2023.51
40. Jiang G.H., Li H.Y., Xie L.J., Fan J.Y., Li S.Y., Yu W.Q., et al. Intestinal flora was associated with occurrence risk of chronic non-communicable diseases. *World J Gastroenterol*. 2025;31(11):103507. DOI: 10.3748/wjg.v31.i11.103507
41. Xiong M., Sun W. Research progress of probiotics and their protective strategy in the field of inflammatory bowel disease treatment: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(44):e40401. DOI: 10.1097/MD.0000000000004041
42. Teige E.S., Hillestad E.M.R., Steinsvik E.K., Brønstad I., Lundervold A., Lundervold A.J., et al. Fecal bacteria and short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome: Relations to subtype. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(9):e14854. DOI: 10.1111/nmo.14854
43. Zhang D., Jian Y.P., Zhang Y.N., Li Y., Gu L.T., Sun H.H., et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):212. DOI: 10.1186/s12964-023-01219-9
44. Xiong R.G., Zhou D.D., Wu S.X., Huang S.Y., Saimaiti A., Yang Z.J., et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022;11(18):2863. DOI: 10.3390/foods11182863
45. Huang R., Liu Y. Efficacy of bifidobacterium-related preparations on depression: The first meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1463848. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1463848
46. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабитиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–36. [Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. Methodological guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
47. Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., et al. Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:609722. DOI: 10.3389/fcimb.2021.609722
48. McFarland L.V. Efficacy of single-strain probiotics versus multi-strain mixtures: Systematic review of strain and disease specificity. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):694–704. DOI: 10.1007/s10620-020-06244-z
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полужикова Е.А. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., et al. Determination of probiotics prescription indications in patients with irritable bowel syndrome (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
50. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., Deng C., Lou Y.N., Jia L.Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66–77. DOI: 10.4103/sjg.SJG_384_19

51. *McFarland L.V., Karakan T., Karatas A.* Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101154
52. *Kezer G., Paramithiotis S., Khwaldia K., Harahap I.A., Çagalj M., Šimat V., et al.* A comprehensive overview of the effects of probiotics, prebiotics and synbiotics on the gut-brain axis. *Front Microbiol*. 2025;16:1651965. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1651965
53. *Liu Y., Wang J., Wu C.* Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, prebiotics, and post-biotics. *Front Nutr*. 2022;8:634897. DOI: 10.3389/fnut.2021.634897
54. *Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G.* The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008;43(2):164–74. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
55. *McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F.* The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):1029–35, e268. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01520.x
56. *Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E., Kennedy P.J., Temko A., Boylan G., et al.* *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e939. DOI: 10.1038/tp.2016.191
57. *Wang H., Braun C., Murphy E.F., Enck P.* *Bifidobacterium longum* 1714™ strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1152–62. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000203
58. *Patterson E., Tan H.T.T., Groeger D., Andrews M., Buckley M., Murphy E.F., et al.* *Bifidobacterium longum* 1714 improves sleep quality and aspects of well-being in healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):3725. DOI: 10.1038/s41598-024-53810-w
59. *Moloney G.M., Long-Smith C.M., Murphy A., Dorland D., Hojabri S.F., Ramirez L.O., et al.* Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a *Bifidobacterium longum*. *Brain Behav Immun Health*. 2020;10:100174. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100174
60. *Groeger D., Murphy E.F., Tan H.T.T., Larsen I.S., O'Neill I., Quigley E.M.M.* Interactions between symptoms and psychological status in irritable bowel syndrome: An exploratory study of the impact of a probiotic combination. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(1):e14477. DOI: 10.1111/nmo.14477

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу. Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Абдулганниева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Российской Федерации по Республике Татарстан. Контактная информация: diana_s@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Professional Diseases, Rector, Omsk State Medical University. Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Freelance General Physician of the Ministry of Health of Russian Federation in the Republic of Tatarstan. Contact information: diana_s@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Приволжскому федеральному округу.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Дальневосточному федеральному округу.

Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФДПО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Волеель Беатриса Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
115522, г. Москва, Каширское ш., 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the V.G. Vogradlik Department of Hospital Therapy and General Practice, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Course of Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
195067, Saint Petersburg, Piskarevskogo ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, St. Petersburg State University. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Northwestern Federal District.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroitelei str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Beatrice A. Volel — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Mental Health Research Centre.

Contact information: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Минздрава России по Центральному федеральному округу.
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Краснодарскому краю.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт, гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Кавказскому федеральному округу.
Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Полужтова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Романов Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Central Federal District.
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health in the Krasnodar Krai.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Dagestan State Medical University; Chief Freelance General Physician and Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the North-Caucasian Federal District.
Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Dmitry V. Romanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Clinical Epidemiology, Mental Health Research Centre.

руководитель отдела клинической эпидемиологии психических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: romanov_d_v_1@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу. Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru; 420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бенишвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: benishvilia@yandex.ru; 109240, г. Москва, ул. Никольямская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Амбулаторно-госпитальный центр «Ильинская больница». Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Contact information: romanov_d_v_1@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Siberian Federal District. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University. Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Allan G. Benishvili — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department. Contact information: benishvilia@yandex.ru; 109240, Moscow, Nikoloyamskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital. Contact information: proped@mail.ru; 143421, Moscow Region, Krasnogorsk Okrug, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
 Контактная информация: klira3@yandex.ru;
 295017, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
 Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
 Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: naclo@mail.ru;
 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Ставропольскому краю.
 Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru;
 355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 208.

Шеянов Андрей Михайлович — ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); лаборант-исследователь отдела клинической эпидемиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».
 Контактная информация: andrey.sheyanov.00@mail.ru;
 115522, г. Москва, Каширское ш., 34.
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9601-0193>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению хи-

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine) at the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.
 Contact information: klira3@yandex.ru;
 295017, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University.
 Contact information: naclo@mail.ru;
 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department, Stavropol Regional Clinical Hospital; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Stavropol Territory.
 Contact information: marina-perekalina@yandex.ru;
 355002, Stavropol, Lermontova str., 208.

Andrey M. Sheyanov — Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Research Assistant of the Department of Clinical Epidemiology, Mental Health Research Centre.
 Contact information: andrey.sheyanov.00@mail.ru;
 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34.
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9601-0193>

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaeutics, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety,

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

мической и биологической безопасности, младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Junior Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 15.01.2026 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 15.01.2026 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026



The Combination of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Maria A. Livzan², Diana I. Abdulganieva³, Olga P. Alexeeva⁴, Sergei A. Alekseenko⁵, Natalia V. Bakulina⁶, Andrey Yu. Baranovsky⁷, Dmitry S. Bordin^{8,9,10}, Beatrice A. Volel^{1,11}, Oxana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Suleiman N. Mammaev¹³, Elena A. Poluektova¹, Dmitry V. Romanov^{1,11}, Vladislav V. Tsukanov¹⁴, Oleg S. Shifrin¹, Sayar R. Abdulkhakov^{3,15}, Dmitry N. Andreev⁸, Allan G. Beniashvili¹⁶, Yury A. Kucheryavyy¹⁷, Irina L. Kliaritskaia¹⁸, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹⁹, Marina V. Perekalina²⁰, Andrey M. Sheyanov^{1,11}, Anatoly I. Ulyanin^{1*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

¹⁴ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁵ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

¹⁶ Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Russian Federation

¹⁸ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

²⁰ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Aim: to review current understanding of the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), anxiety and depressive disorders, and to present the materials of the Expert Council, which met on April 19, 2025, in Moscow.

Key points. A likely unifying factor in the development of IBS, anxiety, and depressive disorders is a change in the composition of the intestinal microbiota, which causes disruption of neuroendocrine, immune, and metabolic signaling pathways of interaction between the gut and brain (components of the gut-brain axis). The intestinal microbiota plays a coordinating role in maintaining the physiological constancy of these pathways. However, when its composition is disrupted, pathogenic mechanisms are activated, leading to the combined development of both IBS and anxiety and depressive disorders. Recent data have shown that patients with IBS, as well as those suffering from anxiety and depressive disorders, exhibit a unidirectional change in the composition of the intestinal microbiota, characterized by a decrease in the number of *Bifidobacterium* bacteria, suggesting their key role in the pathogenesis of these diseases. A pathogenetically substantiated therapeutic strategy for the combination of IBS and mental disorders includes modifying the gut microbiota using strain-specific probiotics containing *Bifidobacterium* type species. *Bifidobacterium longum* 35624 and *Bifidobacterium longum* 1714 strains have demonstrated clinical efficacy in reducing the severity of IBS symptoms, anxiety, and depression.

Conclusion. Prescribing a combination of *Bifidobacterium longum* 35624 and *Bifidobacterium longum* 1714 probiotic strains to patients with IBS, including those with comorbid mental disorders, is clinically justified. This combination of strains holds promise for inclusion in clinical guidelines for the management of patients with irritable bowel syndrome and mental and behavioral disorders.

Keywords: gut microbiota, microbiome, gut-brain axis, anxiety, depression, mental disorders, probiotics, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Bifidobacterium longum* 1714

Conflict of interest: the Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Livzan M.A., Abduganieva D.I., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Bordin D.S., Volel B.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Romanov D.V., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Beniashvili A.G., Kucheryavyy Yu.A., Kiliaritskaia I.L., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Sheyanov A.M., Ulyanin A.I. The Combination of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):7–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-7-24>

Сочетание тревожного и депрессивного расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, М.А. Ливзан², Д.И. Абдулганиева³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵, Н.В. Бакулина⁶, А.Ю. Барановский⁷, Д.С. Бордин^{8,9,10}, Б.А. Волель^{1,11}, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, Н.В. Корочанская¹², С.Н. Маммаев¹³, Е.А. Полуэктова¹, Д.В. Романов^{1,11}, В.В. Цуканов¹⁴, О.С. Шифрин¹, С.Р. Абдулхаков^{3,15}, Д.Н. Андреев⁸, А.Г. Бениашвили¹⁶, Ю.А. Кучерявый¹⁷, И.Л. Кляритская¹⁸, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹⁹, М.В. Перекалина²⁰, А.М. Шеянов^{1,11}, А.И. Ульянин^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

¹⁴ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

¹⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

¹⁶ ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁷ Амбулаторно-госпитальный центр «Ильинская больница», Глухово, Российская Федерация

¹⁸ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

²⁰ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

Цель: рассмотреть современные представления о роли кишечной микробиоты в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника (СРК), тревожных и депрессивных расстройств, а также представить материалы Экспертного совета, который состоялся 19 апреля 2025 г. в Москве.

Основные положения. Вероятным объединяющим фактором развития СРК, тревожных и депрессивных расстройств является изменение состава кишечной микробиоты, которое приводит к нарушению нейроэндокринных, иммунных и метаболических сигнальных путей взаимодействия между кишечником и головным мозгом (компонентов оси «кишечник — мозг»). Кишечная микробиота играет координирующую роль в поддержании физиологического постоянства данных путей, однако при нарушении ее состава реализуются патогенетические механизмы, ведущие к сочетанному развитию как СРК, так и тревожных и депрессивных расстройств. Современные данные показали, что у пациентов с СРК, а также у страдающих данными расстройствами больных наблюдается однонаправленное изменение состава кишечной микробиоты, характеризующееся снижением численности бактерий рода *Bifidobacterium*, что предполагает их ключевую роль в патогенезе данных заболеваний. Патогенетически обоснованной терапевтической стратегией при сочетании СРК и психических расстройств представляется в том числе коррекция состава кишечной микробиоты с помощью штаммоспецифических пробиотиков, содержащих представителей рода *Bifidobacterium*. Штам-

мы *Bifidobacterium longum* 35624 и *Bifidobacterium longum* 1714 продемонстрировали свою клиническую эффективность в уменьшении выраженности симптомов СРК, тревоги и депрессии.

Вывод. Назначение комбинации пробиотических штаммов *Bifidobacterium longum* 35624 и *Bifidobacterium longum* 1714 пациентам с СРК, в том числе с коморбидными психическими расстройствами, является клинически обоснованным. Комбинация данных штаммов перспективна для включения в клинические рекомендации по ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника, психическими и поведенческими расстройствами.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, ось «кишечник — мозг», тревога, депрессия, психические расстройства, пробиотики, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Bifidobacterium longum* 1714

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Биокодекс».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ливзан М.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бордин Д.С., Волель Б.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Романов Д.В., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Бениашвили А.Г., Кучерявый Ю.А., Кляритская И.Л., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Шеянов А.М., Ульянов А.И. Сочетание тревожного и депрессивного расстройств у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):7–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-7-24>

On April 19, 2025, in Moscow, under the chairmanship of the Chief Gastroenterologist of the Russian Ministry of Health, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, V.T. Ivashkin, an Expert Council meeting was held to discuss the issue of co-occurring anxiety and depressive disorders in patients with irritable bowel syndrome (IBS). The meeting also included participation from the chief gastroenterologists of the federal districts of the Russian Federation and key opinion leaders. The event was organized by Sechenov University and the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR).

During the Expert Council, presentations were made on current perspectives regarding the role of gut microbiota in the pathogenesis of IBS, anxiety, and depressive disorders, as well as approaches to optimizing therapy for these conditions.

The presentation by **Vladimir T. Ivashkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences**, and **Elena A. Poluektova, Dr. Sci. (Med.)**, focused on current understanding of key alterations in the gut microbiota composition in patients with IBS.

Irritable bowel syndrome is a chronic functional intestinal disease in which abdominal pain is associated with defecation and changes in stool frequency and form [1]. Modern research into the pathogenesis of IBS has largely focused on the concept of disrupted communication between the gut, the enteric nervous system (ENS), and the central nervous system (CNS), driven by changes in the composition of the gut microbiota [2].

The growing interest in the role of gut microbiota in human health, and in identifying specific alterations in its functional potential in IBS and other chronic non-communicable diseases, has

contributed to the development of methods for analyzing the microbial composition of the colon. Currently, the most widely used methods for evaluating gut microbiota in clinical studies of IBS patients include polymerase chain reaction (PCR), microbial 16S rRNA sequencing of stool samples, and big data analysis using machine learning approaches [3, 4]. However, interpretation of these results requires caution and careful consideration of numerous methodological factors.

For example, results from a systematic review of 22 comparative studies demonstrated significant differences in gut microbiota composition between patients with IBS and healthy controls: a reduction in the abundance of the *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium* genera, alongside an increase in the levels of the Lactobacillaceae and Enterobacteriaceae families. However, the methodological quality of many studies included in the review was low: none were multicenter, only 60 % of studies had age- and sex-matched groups, bacterial 16S rRNA sequencing was applied in just 45.8 % of cases, and only one study employed a blinded sample analysis [3]. These findings were further complemented by a later systematic review focusing on five studies that used the standardized primer set PCR test (GA-map™ Dysbiosis Test). The test results are interpreted using an automated algorithm in the form of a “dysbiosis index”, which reflects the degree of deviation in the abundance of the studied microbial taxa in a sample compared to reference values characteristic of a healthy population. The review demonstrated an increased dysbiosis index in patients with IBS and identified several characteristic features of their gut microbiota composition: an increase in Proteobacteria, *Pseudomonas*, and *Dorea*, and a decrease in Actinobacteria, primarily due to

reduced *Bifidobacteria*. However, these studies also had methodological limitations related to group representativeness: in one study, the mean age of the IBS group exceeded that of the control group; in two studies, the IBS group had unequal numbers of men and women; and in two other studies, only patients with the diarrhea-predominant IBS subtype were included [4].

To date, there are no clearly defined criteria for a “normal” gut microbiota composition, which complicates the critical assessment of its alterations in IBS patients in clinical practice. This is largely due to the lack of standardized methodological approaches for analyzing the microbial composition of the colon. An attempt to resolve these contentious issues and to systematize principles for studying the human microbiota was made in 2025 in a consensus statement by a multidisciplinary expert group from the USA, China, Israel, Canada, and European countries. The experts noted that the most informative methods for assessing microbial composition currently are bacterial 16S rRNA sequencing and whole-genome sequencing, whereas the use of multiplex PCR and bacterial culture analysis provides limited information for these purposes, despite their potential utility [5].

Thus, accumulated evidence to date indicates a reduced abundance of *Bifidobacterium* in the gut microbiota of patients with IBS. Nevertheless, to further elucidate the pathogenesis of the disease, additional studies on the gut microbiota of this patient population are needed, using standardized analytical methods.

Continuing the discussion on gut microbiota alterations, **Dmitry V. Romanov, Dr. Sci. (Med.)**, presented current insights into the characteristics of colonic microbial composition in patients with psychiatric disorders.

Postnatal human development is characterized by two closely interrelated and highly dynamic processes: the maturation of brain structures and the establishment of gut microbiota composition. From the moment of colon colonization, the microbiota plays a crucial regulatory role in the formation of neuronal circuits in the brain, acting as a coordinator of neurotransmitter levels in the bloodstream and CNS structures [6].

Contemporary scientific evidence indicates a close pathogenetic link between gut microbiota disturbances and the development of various psychiatric disorders. Significant alterations in microbial composition at different taxonomic levels have been identified in patients with depressive disorders, psychotic states, schizophrenia, bipolar disorder, Parkinson’s disease, autism spectrum disorders, Alzheimer’s disease, and anorexia nervosa (Table) [7–11].

Despite differences in the microbial profile alterations identified, a common feature is a reduction in microbial taxa that supports anti-inflammatory immune responses and synthesize various neurotransmitters (e. g., dopamine, tryptophan and its derivatives, catecholamines, and others). Nevertheless, meta-analyses to date have not identified unique microbiota changes specific to certain psychiatric disorders, despite a strong

Table. Key changes in gut microbiota composition in patients with psychiatric disorders

Disorders	Changes in gut microbiota abundance
Depression	↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Alistipes</i>
	↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>
Schizophrenia	↑ <i>Coriobacteriaceae</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Clostridium</i>
	↓ <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i>
Bipolar disorder	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Coriobacteria</i>
	↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Alistipes</i>
Parkinson’s disease	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Roseburia</i>
	↓ <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Akkermansia</i>
Autism spectrum disorders	↑ <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Lactobacillus</i>
	↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Dialister</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Veillonella</i>
Alzheimer’s disease	↑ <i>Blautia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Gemella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i>
	↓ <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Turicibacteraceae</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Mogibacteriaceae</i>

theoretical rationale for such associations. For example, a meta-analysis of 34 case-control studies, including 1,519 patients with various psychiatric disorders (major depressive disorder, bipolar disorder, psychosis, schizophrenia, anorexia nervosa, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder) and 1,429 healthy controls, revealed a general trend toward reduced alpha diversity (species richness) of the gut microbiota in patients. However, statistically significant reductions were confirmed only in the subgroup with bipolar disorder. Common patterns of colonic microbiota alterations were observed in major depressive disorder, bipolar disorder, anxiety disorders, psychosis, and schizophrenia, including decreased abundance of the *Faecalibacterium* and *Coprococcus* genera and increased abundance of *Eggerthella* [12]. A later systematic analysis, combining data from 24 studies on major depressive disorder, 7 studies on bipolar disorder, and 15 studies on schizophrenia (a total of 2,510 patients and 2,407 healthy participants), demonstrated similar findings but also highlighted higher levels of *Lactobacillus* in patients with these psychiatric disorders [9]. Unfortunately, both meta-analyses demonstrated high heterogeneity in the studied subgroups and microbiota analysis methods, complicating the interpretation of the results.

A number of recent studies employing Mendelian randomization indicate a critical role of specific members of the gut microbiota in the prevention of mental disorders, which has generated substantial scientific interest in this area. The principle of this method is to infer putative causal relationships between genetic predisposition and disease development under exposure to external risk factors. In a recent large-scale data analysis using Mendelian randomization, higher abundance of gut microbiota from the Bifidobacteriaceae family (odds ratio (OR) = 0.90; 95% confidence interval (95% CI): 0.83–0.98), the Clostridiales order (OR = 0.88; 95% CI: 0.81–0.95), and the *Parasutterella* genus (OR = 0.75; 95% CI: 0.64–0.88) was shown to reduce the risk of depression in genetically predisposed individuals. In contrast, increased abundance of bacteria from the *Oxalobacteraceae* family (OR = 1.78; 95% CI: 1.24–2.56), the Deltaproteobacteria class (OR = 2.17; 95% CI: 1.38–3.40), and the Desulfovibrionales order (OR = 2.22; 95% CI: 1.41–3.49) was associated with a higher risk of its development. In addition, representatives of the Bifidobacteriales order (OR = 0.80; 95% CI: 0.75–0.85) and the *Bifidobacterium* genus (OR = 0.79; 95% CI: 0.74–0.84) demonstrated an inverse association with the risk of anxiety disorders, whereas

the Lactobacillaceae family (OR = 1.18; 95% CI: 1.08–1.28) and the Clostridiales order (OR = 1.15; 95% CI: 1.05–1.27) showed a positive association [13].

Taken together, these findings suggest that alterations in the composition of the gut microbiota are closely linked to the development of mental disorders. Although specific taxa and biomarkers have not yet been fully identified, the etiological role of certain representatives, such as *Bifidobacterium*, in the development and prevention of these conditions warrants further investigation.

Based on a review of current evidence, the report by **Dmitry V. Romanov, Dr. Sci. (Med.)**, and **Andrey M. Sheyanov** presented the concept of comorbidity between IBS and mental and behavioral disorders.

Contemporary studies demonstrate a high prevalence and a broad spectrum of psychoemotional disorders in patients with functional gastrointestinal diseases, predominantly IBS. For example, a meta-analysis of 73 comparative studies showed that the prevalence of anxiety disorders in patients with IBS and in healthy subjects was 39.1 % (95% CI: 32.4–45.8) and 23.0 % (95% CI: 17.2–28.8), respectively, while the prevalence of depressive disorders was 28.8 % (95% CI: 23.6–34.0) and 23.3 % (95% CI: 17.2–29.4), respectively. The risk of developing these disorders in patients with IBS was approximately threefold higher than in control individuals: the risk ratio for anxiety and depression was 3.11 (95% CI: 2.43–3.98) and 3.04 (95% CI: 2.37–3.91), respectively [14]. These patterns were confirmed in a case-control study involving 160 patients with IBS and 200 healthy individuals. Over an 18-month follow-up period, symptoms of mental disorders developed in 84.4 % of patients with IBS and in 41.5 % of participants in the control group. Compared with healthy study participants, patients with IBS significantly more frequently developed recurrent depression (27.5 % vs. 16 %; $p < 0.05$), generalized anxiety disorder (30 % vs. 13 %; $p < 0.001$), and mixed anxiety-depressive disorder (10.6 % vs. 2 %; $p < 0.001$) [15]. In contrast, data on the development of IBS in patients with previously diagnosed mental disorders remain limited, although isolated observations suggest the existence of such an association [16].

The causes underlying the coexistence of functional gastrointestinal disorders and mental illnesses remain incompletely understood; however, their multifactorial nature is assumed. Considerable attention has been directed toward the genetic determinants of these conditions. Contemporary genomic studies have identified

127 shared genomic loci associated with the comorbidity of IBS and mental disorders. Distinct patterns have been observed: 7 loci are unique to the combination of IBS and generalized anxiety disorder, 35 loci to the comorbidity of IBS and major depressive disorder, 27 loci are characteristic of the coexistence of IBS and bipolar disorder, and 15 loci are associated with the concurrent presence of IBS and schizophrenia. These genes are involved in complex biological functions related to immune regulation, neuronal plasticity, and epithelial tissue development, indicating their role in shaping inflammatory immune responses, the physiological resilience of the nervous system, and the maintenance of the structural integrity of the intestinal barrier [17]. Neuroimaging studies further demonstrate an association between polymorphisms in some of the aforementioned genes and specific features of the physiology of neural networks responsible for higher nervous activity. In patients with IBS, characteristic abnormalities in the physiological functioning of neural networks have been described, including reduced descending inhibitory pain control (attenuation of the default mode network), enhanced perception and processing of afferent information (hyperactivity of the sensorimotor network), exaggerated appraisal of health-related threat signals, and impaired switching between other neural networks (hyperactivity of the salience network) [18].

It has been separately noted that the coexistence of IBS and psychoemotional disorders is associated with more pronounced alterations in the cytokine profile and the composition of the gut microbiota. Patients with IBS and anxiety-depressive disorders exhibit higher circulating levels of proinflammatory cytokines (interleukin (IL) 1 β , tumor necrosis factor (TNF) α) and lower levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 compared with patients with IBS alone [19]. In individuals with comorbid depression and IBS, the gut microbiota is characterized by a more marked reduction in representatives of the *Bifidobacterium*, *Sutterella*, *Butyricimonas*, and *Butyricicoccaceae* UCG-009 genera, along with an increased abundance of bacteria of the *Proteus* genus [20].

Timely diagnosis of psychoemotional disturbances in patients with IBS remains challenging in routine clinical practice. The primary tools for identifying these disorders include various rating scales, structured interviews, and specialized personalized approaches, such as brain neuroimaging, genomic and pharmacogenomic studies, biomarker analysis, and others. The most important scales used in clinical practice are the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),

the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Beck Depression Inventory (BDI), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), and the Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) [21].

In the report by **Allan G. Beniashvili, Dr. Sci. (Med.)**, it was emphasized that the gut microbiota represents one of the key elements in the pathogenesis of the coexistence of functional gastrointestinal disorders and mental illnesses.

The gut-brain interaction is mediated through complex neuroendocrine, immune, and metabolic signaling pathways, the homeostasis of which is coordinated by the gut microbiota [22].

The neuroendocrine signaling pathway involves afferent and efferent neurons of the enteric and central nervous systems, as well as brain structures and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Ascending signals to the central nervous system and descending signals to the enteric nervous system, transmitted via vagal, enteric, and spinal neurons, increase or decrease HPA axis activity, leading to changes in systemic cortisol concentrations. Cortisol, in turn, modulates neuronal activity in both the central and enteric nervous systems, thereby forming a closed regulatory loop integrating neural and hormonal components [23]. The gut microbiota coordinates afferent signaling by regulating the local immune response and producing various molecules that alter the sensitivity of afferent vagal nerve and ENS fibers to mechanical and chemical stimuli in the colon [24].

The immune pathway implies a regulatory effect of circulating pro- and anti-inflammatory cytokines on neurons of the CNS and ENS. The balance of these cytokines changes in response to sensitization of dendritic cells and tissue macrophages in the colonic mucosa by bacterial cells and their components [25]. Under conditions of microbiota homeostasis, dendritic cells predominantly produce anti-inflammatory cytokines, such as IL-10; however, disruption of microbial composition shifts their activity toward the production of inflammatory mediators. Sensitization of tissue macrophages, also resulting in the production of inflammatory cytokines, occurs when epithelial barrier permeability is compromised, leading to bacterial translocation of microbial cells into the submucosal layer [26, 27]. As the inflammatory immune response intensifies, blood-brain barrier permeability becomes impaired, which is accompanied by activation of microglial cells in brain structures and the development of neuroinflammation with damage to oligodendrocytes, astrocytes, and other glial cells. According to current evidence, neuroinflammation is regarded as one of

the key mechanisms underlying the development of mental and neurodegenerative disorders [27].

The metabolic (or humoral) signaling pathway is mediated by the direct effects of effector molecules circulating in the systemic bloodstream on neurotransmitter receptors of neurons in the CNS and ENS. These molecules include catecholamines, serotonin, γ -aminobutyric acid (GABA), gut peptides (cholecystokinin, peptide YY, glucagon-like peptide-1), secondary bile acids, short-chain fatty acids (SCFAs), and others [28]. The gut microbiota is capable of synthesizing and metabolizing various mediators of this signaling pathway, thereby maintaining or modifying the direction and magnitude of its effects [29]. For example, alterations in gut microbiota composition have been reported to be associated with impaired serotonergic neurotransmission and are accompanied by colonic dysmotility, cognitive dysfunction, depression, and somatization [30].

Despite its coordinating role, the stability of the colonic microbiota is directly dependent on the activity of the “gut – brain” axis through a feedback mechanism. Disturbances in autonomic regulation caused by altered central nervous system homeostasis (for example, during stress, psychoemotional disorders, or pharmacotherapy) affect colonic motility, mucin production by the mucosa, and the intensity of the intestinal immune response, which together lead to shifts in microbial composition. It is well established that stress-induced increases in cortisol and norepinephrine levels result in significant changes in the microbiota, with a selective increase in opportunistic pathogenic species [31]. In addition, certain psychotropic medications are known to influence gut microbiota composition. For instance, *in vitro* studies have demonstrated inhibitory effects of antidepressants (fluvoxamine, venlafaxine, escitalopram, and mirtazapine) on the growth of commensal microorganisms, including *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *B. bifidum*, and *L. rhamnosus* [32].

Thus, the gut microbiota plays a coordinating role in maintaining the physiological homeostasis of the key components of the “gut – brain” axis, and disruptions in microbial composition trigger pathogenetic mechanisms that contribute to the development of both functional gastrointestinal disorders and mental illnesses (Figure).

Investigation of this scientific paradigm has contributed to the development of the concept of a three-component functional “microbiota – gut – brain” axis, highlighting the critical role of the gut microbiota in maintaining the stability and functionality of the “gut – brain” axis [33].

Maintaining the integrity of neuroendocrine, immune, and metabolic pathways through modulation of gut microbiota composition should be considered a promising and pathogenetically justified approach for the treatment of comorbid functional gastrointestinal and mental disorders. From this perspective, research into strategies for enhancing the therapeutic efficacy of psychotropic drugs while minimizing their adverse impact on gut microbiota composition becomes particularly relevant.

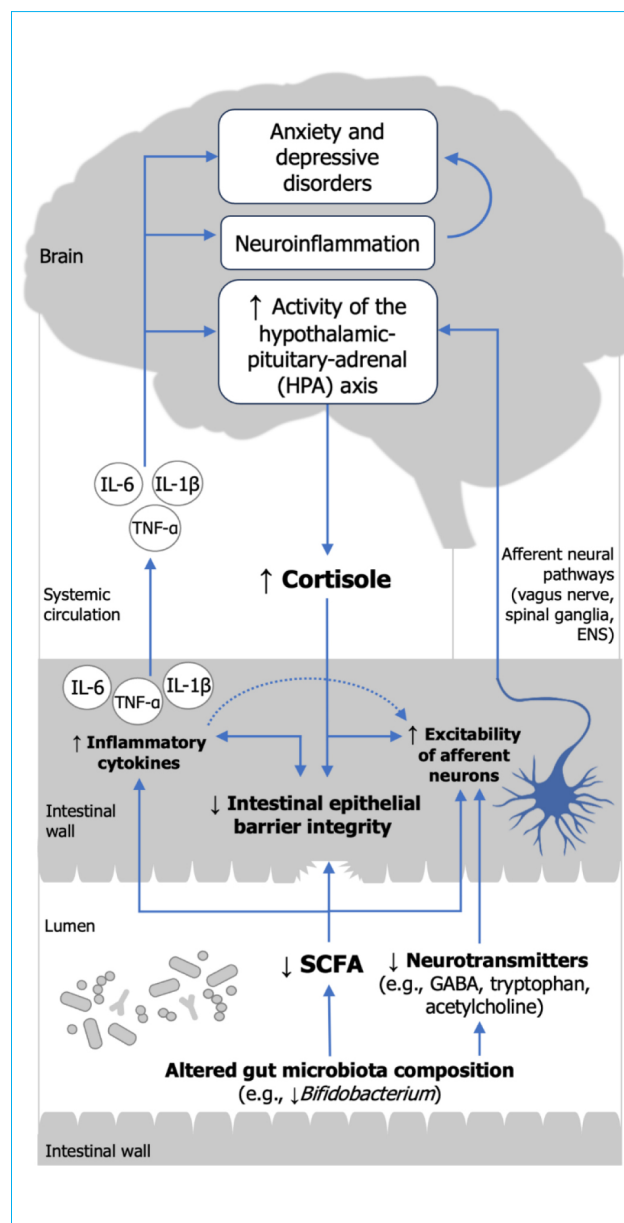


Figure. Key mechanisms of neuroinflammation, anxiety, and depressive disorders associated with gut microbiota dysbiosis. IL – interleukin; TNF- α – tumor necrosis factor- α ; ENS – enteric nervous system; SCFA – short-chain fatty acids; GABA – gamma-aminobutyric acid

The potential role of Actinomycetota bacteria was highlighted in a report by **Maria A. Livzan, Dr. Sci. (Med.)**, Corresponding Member of the RAS.

Members of the Actinomycetota phylum (formerly Actinobacteria) account for only 1–10 % of the total human gut microbiota, whereas bacteria of the Bacilota phylum (formerly Firmicutes) comprise approximately 50–80 %, of the Bacteroidota phylum (formerly Bacteroidetes) — up to 40 %, of the Pseudomonadota phylum (formerly Proteobacteria) — up to 10 %, of the Fusobacteria phylum — up to 5 %, and of the Verrucomicrobia phylum — less than 1 %. Key representatives of Actinomycetota, belonging to the *Streptomyces*, *Actinomyces*, *Collinsella*, *Eggerthella*, and *Bifidobacterium* genera, play significant roles in human physiology [34].

Streptomyces and *Actinomyces* are able to maintain colonization resistance in the colon through the production of various antimicrobial peptides and bacteriocins (e. g., AMP1, SLG10, JLA-9, arcanocin, and arahnicin), which exhibit activity against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative bacteria as well as their biofilms [35]. *Actinomyces* are also known to produce short-chain fatty acids (SCFAs), primarily acetate, as well as formate, succinate, and lactate, which serve as primary substrates for the growth of other gut bacteria. Data indicate that the abundance of *Actinomyces* in the gut microbiota increases during active inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) and decreases under conservative treatment; however, the mechanisms underlying this association remain unclear [36]. *Collinsella* species can also synthesize SCFAs, metabolizing mainly animal-derived foods. Their abundance positively correlates with circulating insulin levels and negatively with triglyceride levels. Nevertheless, the role of these microorganisms is complex, as their numbers are elevated in patients with obesity and metabolic syndrome [37]. *Eggerthella* species are able to convert primary bile acids into secondary bile acids, metabolize plant-derived components (polyphenols and lignans), inactivate certain drugs (e. g., digoxin), and metabolize dopamine into tyramine [38].

The most extensively studied representatives of the phylum Actinomycetota are members of the *Bifidobacterium* genus. Interest in this genus is driven by its beneficial effects on the host organism, which are mediated through multiple mechanisms. *Bifidobacterium* species contribute to colonization resistance by adhering to the surface of colonocytes, thereby competing for ecological niches with pathogenic and opportunistic microorganisms, and through the production of various

bacteriocins (e.g., acidocin B, bifidin I, thermophilicin, bifilact, among others) [39]. Interactions of *Bifidobacteria* with Toll-like receptors on dendritic cells of the colonic mucosa enhance IL-10 synthesis, reduce mucosal inflammatory responses, and are accompanied by decreased levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-23, and TNF- α) [40, 41]. Additionally, *Bifidobacterium* metabolize plant-derived polysaccharides and mucin on the colonocyte surface to produce SCFAs — acetate, propionate, and butyrate — which modulate cellular activity, metabolism, and differentiation [42]. The physiological effects of SCFAs include lowering colonic lumen pH, inhibiting proinflammatory cytokine synthesis, improving insulin sensitivity, maintaining proper colonic motility, enhancing electrolyte absorption in the colon, and regulating appetite, blood pressure, bone mineralization, and multiple other processes [43]. SCFA functions are mediated via two primary mechanisms: modulation of intracellular signaling pathways through binding to G-protein-coupled receptors on the cell membrane, and modification of the cell's transcriptional profile via interaction with histone complexes in the nucleus [44]. Furthermore, through SCFA production and suppression of proinflammatory signaling pathways, *Bifidobacterium* help maintain the integrity of the intestinal mucosal-epithelial barrier and the blood-brain barrier, enhancing the expression of tight junction proteins (claudin, occludin, zonulin-1) by cells within these structures [42–44].

Thus, bacteria of the Actinomycetota phylum exhibit a dual effect on the human organism, whereas members of the genus *Bifidobacterium* demonstrate a wide spectrum of beneficial properties. Numerous clinical studies have confirmed the efficacy of *Bifidobacterium* strains in various chronic non-communicable diseases, including anxiety and depressive disorders [45].

The report by **Anatoly I. Ulyanin** focused on the potential application of probiotics in the treatment of IBS in accordance with current clinical practice guidelines.

Probiotics are live microorganisms that confer health benefits to the host when administered in adequate amounts [46]. The functions of probiotic microorganisms largely mirror those of commensal members of the human gut microbiota; however, their effects depend on the functional potential of the specific strains included in the probiotic composition [46, 47]. In scientific literature, probiotics are often classified as single-strain (containing only one strain per product) or multi-strain (containing two or more strains). This classification is primarily descriptive and does not necessarily reflect clinical efficacy [48]. From the perspective

of evidence-based medicine, the efficacy and safety of probiotics are determined by strain-specific composition, the number of microorganisms per single and daily dose, the formulation, and the duration of administration, all of which must be supported by properly conducted clinical studies [46, 49].

Results from several meta-analyses indicate that probiotics represent a promising approach in the treatment of IBS. For example, a meta-analysis of 22 randomized placebo-controlled trials (RCTs) involving 3,144 IBS patients demonstrated that probiotics significantly reduced overall symptom severity (OR = 1.50; 95% CI: 1.23–1.83), with a number needed to treat of 5. Probiotics were particularly effective in reducing abdominal pain (meta-analysis of 18 RCTs, 2,766 patients; Standardized Mean Difference (SMD) = -0.31; 95% CI: -0.45...-0.17) and bloating (meta-analysis of 15 RCTs, 2,283 patients; SMD = -0.20; 95% CI: -0.38...-0.01) compared with placebo [50]. However, due to substantial heterogeneity in patient populations and probiotic formulations studied, assessing the efficacy of specific probiotic preparations in clinical practice remains challenging. Nevertheless, effective probiotics for IBS have been identified in a recent meta-analysis of 40 RCTs that accounted for strain specificity and group heterogeneity. One of the most effective formulations was a probiotic containing *Bifidobacterium longum* 35624, which significantly reduced IBS symptom severity (SMD = -9.4; 95% CI: -13.0...-5.8; $p < 0.001$), as measured by the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) [51].

In 2024, the clinical practice guidelines for IBS were revised. Based on accumulated evidence, the updated version of the document included recommendations for the inclusion of strain-specific probiotics with demonstrated efficacy in the treatment of IBS to reduce symptom severity (recommendation strength – A; evidence quality – 1). The guidelines specifically highlighted the probiotic *Bifidobacterium longum* 35624 strain, recommended for use as monotherapy in IBS at a dose of 1×10^9 CFU once daily for a minimum of 28 days.

Thus, the efficacy of probiotics in IBS is strictly strain-specific and supported by meta-analyses of clinical studies. Despite study heterogeneity, probiotics with proven effectiveness, particularly *Bifidobacterium longum* 35624, are formally incorporated into the current clinical guidelines for IBS.

The report by **Andrey M. Sheyanov** presented current insights into the therapeutic potential of specific *Bifidobacterium* strains in the treatment of IBS and associated psychiatric disorders.

Certain *Bifidobacterium* strains are able to maintain an anti-inflammatory immune response, preserve intestinal epithelial barrier integrity, synthesize key neurotransmitters and regulatory molecules, and enhance stress resilience. The combination of these effects underlies their comprehensive influence on the pathogenesis of IBS and comorbid mental disorders [52]. For example, the *B. longum* 35624 strain is known to support the integrity of the intestinal mucosal-epithelial barrier by increasing IL-10 levels and reducing the expression of IL-6, IL-8, and TNF- α by tissue macrophages and CD4⁺ lymphocytes [53]. Experimental studies in rodents have also demonstrated that *B. longum* 35624 increases systemic levels of tryptophan and kynurenic acid, a neuroprotective metabolite, which is associated with a statistically significant reduction in depressive-like behavior in the forced swim test [54]. Additionally, a series of experiments in laboratory rats confirmed that *B. longum* 35624 can raise the threshold for visceral pain perception [55].

The *Bifidobacterium longum* 1714 strain exhibits a therapeutic potential similar to that of *B. longum* 35624. Both strains share common mechanisms of action, including the promotion of anti-inflammatory cytokine synthesis, production of SCFAs, and regulation of tryptophan and its metabolites [56]. However, *B. longum* 1714 demonstrates unique beneficial effects on psycho-emotional disorders, as confirmed in clinical studies. In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 40 healthy volunteers, 4-week administration of *B. longum* 1714 significantly altered electrophysiological brain activity, increasing theta and alpha rhythms in the frontal cortex and cingulate gyrus in response to stress. These neurophysiological changes indicate enhanced activation of brain centers responsible for psychological adaptation and counter-regulation of negative emotions [57]. The stress-reducing properties of *B. longum* 1714 were further demonstrated in a 4-week placebo-controlled study of 22 healthy volunteers, which assessed salivary cortisol levels and brain activity using electroencephalography. Probiotic administration significantly reduced salivary cortisol, enhanced prefrontal cortex activity, and improved visuospatial memory under stress [56]. In an 8-week randomized trial including 89 adults with sleep disturbances (assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)), *B. longum* 1714 significantly was superior to placebo in improving sleep quality, reducing daytime dysfunction due to sleepiness ($p < 0.05$), and enhancing quality of life, particularly in social functioning and physical activity, as measured by the Short Form 36 (SF-36) questionnaire ($p < 0.05$).

[58]. Similarly, a randomized, placebo-controlled, crossover study involving 20 students demonstrated that *B. longum* 1714 improved both sleep quality and duration under exam-induced stress, as assessed by PSQI ($p < 0.05$) [59].

The combination use of *B. longum* 35624 and *B. longum* 1714 appears promising for the treatment of IBS and associated psychiatric disorders. In a study involving 40 patients with IBS comorbid with anxiety or depressive disorders, an 8-week administration of the combined strains resulted in a significant reduction in IBS symptom severity (assessed by the IBS-SSS), anxiety and depression (assessed by HADS), and improved sleep quality (assessed by the PSQI). These clinical improvements were accompanied by normalization of morning salivary cortisol levels and a significant increase in serum brain-derived neurotrophic factor, which remained elevated after the treatment course [60]. These findings indicate a positive modulatory effect of *B. longum* 35624 and *B. longum* 1714 on key pathophysiological mechanisms underlying dysregulation of the “microbiota – gut – brain” axis.

Members of the Expert Council emphasized the critical role of gut microbiota in maintaining the communication pathways between the gut and the brain. The data presented by speakers support the need for innovative strategies to correct microbiota composition, targeting specific alterations associated with various chronic non-communicable diseases. During the discussion, a consensus was also reached on the importance of developing regional reference ranges for gut microbiota composition in the Russian population.

A resolution was adopted after the presentations and discussion.

Expert Council resolution

1. Patients with IBS and concomitant anxiety and depressive disorders exhibit concordant alterations in gut microbiota composition, characterized by a reduced abundance of bacteria of the

Bifidobacterium genus, indicating the involvement of these taxa in the development and progression of the aforementioned conditions.

2. An increased proportion of members of the *Bifidobacteriaceae* family and the *Bifidobacterium* genus in the gut microbiota is associated with a reduced risk of anxiety and depressive disorders. An increased abundance of bacteria from the *Oxalobacteraceae* family, the *Deltaproteobacteria* class, and the *Desulfovibrionales* order is associated with an increased risk of depression, whereas bacteria from the *Lactobacillaceae* family and the *Clostridiales* order are associated with an increased risk of anxiety disorders.

3. In patients with IBS and the specified mental disorders, a reduction in the abundance of *Bifidobacterium* spp. is associated with impaired function of the intestinal and blood-brain barriers and is accompanied by an enhanced inflammatory immune response due to an increased pool of pro-inflammatory cytokines in the systemic circulation. These disturbances predispose to the development of neuroinflammation, which constitutes a risk factor for both mental and behavioral disorders.

4. The combination of probiotic *Bifidobacterium longum* 35624 and *Bifidobacterium longum* 1714 strains has demonstrated clinical efficacy in reducing the severity of IBS symptoms, anxiety, and depression. The use of this combination of probiotic strains, *B. longum* 35624 and *B. longum* 1714, in patients with IBS and comorbid mental disorders should be regarded as pathogenetically and clinically justified.

5. The combination of *B. longum* 35624 and *B. longum* 1714 strains is promising for inclusion in clinical practice guidelines for the management of patients with IBS, as well as with various mental and behavioral disorders. This strain combination may be considered as adjunctive therapy when prescribing antidepressants in order to correct drug-induced alterations in gut microbiota composition and to potentiate their therapeutic effect.

References / Литература

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колопроктология*. 2022;21(1):10–25. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10–25. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25
- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):4–12. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
- Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
- Teige E.S., Sortvik U., Lied G.A. A systematic review: Fecal bacterial profile in patients with irritable bowel syndrome analyzed with the GA-map dysbiosis test based on the 16S rRNA gene of bacterial species or groups. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:109–20. DOI: 10.2147/CEG.S451675
- Porcari S., Mullish B.H., Asnicar F., Ng S.C., Zhao L., Hansen R., et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(2):154–67. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00311-X
- Tiwari P., Dwivedi R., Bansal M., Tripathi M., Dada R. Role of gut microbiota in neurological disorders and its therapeutic significance. *J Clin Med*. 2023;12(4):1650. DOI: 10.3390/jcm12041650
- Ullah H., Arbab S., Tian Y., Liu C.Q., Chen Y., Qijie L., et al. The gut microbiota-brain axis in neurological disorder. *Front Neurosci*. 2023;17:1225875. DOI: 10.3389/fnins.2023.1225875
- Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A., Koulaouzidis A., Łoniewski I. Microbiome – the missing link in the gut-brain axis: Focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J Clin Med*. 2018;7(12):521. DOI: 10.3390/jcm7120521
- McGuinness A.J., Davis J.A., Dawson S.L., Loughman A., Collier F., O'Hely M., et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1920–35. DOI: 10.1038/s41380-022-01456-3
- Schwarz E., Maukonen J., Hyytiäinen T., Kieseppä T., Orešić M., Sabunciyani S., et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018;192:398–403. DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.017
- Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D., Schwartz O.S., Simmons J.G., Cowan C.S.M. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021;83:101943. DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101943
- Nikolova V.L., Smith M.R.B., Hall L.J., Cleare A.J., Stone J.M., Young A.H. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343–54. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573
- Lai Y., Xiong P. Analysis of gut microbiota and depression and anxiety: Mendelian randomization from three datasets. *Gen Hosp Psychiatry*. 2025;94:206–18. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2025.03.012
- Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132–43. DOI: 10.1111/apt.15325
- Kawoos Y., Wani Z.A., Kadla S.A., Shah I.A., Husain A., Dar M.M., et al. Psychiatric co-morbidity in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center in Northern India. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):555–60. DOI: 10.5056/jnm16166
- Kashani S.A., Mari M.U., Ilyas M., Rasool G., Rumi J., Ali H., et al. Frequency of subtypes of irritable bowel syndrome in subtypes of schizophrenia. *J Psychol Clin Psychiatry*. 2017;7(6):00458. DOI: 10.15406/jpcpy.2017.07.00458
- Tesfaye M., Jaholkowski P., Hindley G.F.L., Shadrin A.A., Rahman Z., Bahrani S., et al. Shared genetic architecture between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders reveals molecular pathways of the gut-brain axis. *Genome Med*. 2023;15(1):60. DOI: 10.1186/s13073-023-01212-4
- Mayer E.A., Ryu H.J., Bhatt R.R. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1451–65. DOI: 10.1038/s41380-023-01972-w
- Nakagawa Y., Yamada S. Novel hypothesis and therapeutic interventions for irritable bowel syndrome: Interplay between metal dyshomeostasis, gastrointestinal dysfunction, and neuropsychiatric symptoms. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(5):2661–76. DOI: 10.1007/s11010-024-05153-3
- Su Q., Tun H.M., Liu Q., Yeoh Y.K., Mak J.W.Y., Chan F.K., et al. Gut microbiome signatures reflect different subtypes of irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2157697. DOI: 10.1080/19490976.2022.2157697
- Torres-Rosado L., Lozano O.M., Sanchez-Garcia M., Fernández-Calderón F., Diaz-Batanero C. Operational definitions and measurement of externalizing behavior problems: An integrative review including research models and clinical diagnostic systems. *World J Psychiatry*. 2023;13(6):278–97. DOI: 10.5498/wjp.v13.i6.278
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):68–76. [Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
- Rusch J.A., Layden B.T., Dugas L.R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689
- Petrut S.M., Bragaru A.M., Munteanu A.E., Moldovan A.D., Moldovan C.A., Rusu E. Gut over mind: Exploring the powerful gut-brain axis. *Nutrients*. 2025;17(5):842. DOI: 10.3390/nu17050842
- O'Riordan K.J., Moloney G.M., Keane L., Clarke G., Cryan J.F. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025;6(3):101982. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.101982
- Park J.C., Chang L., Kwon H.K., Im S.H. Beyond the gut: Decoding the gut-immune-brain axis in health and disease. *Cell Mol Immunol*. 2025;22(11):1287–312. DOI: 10.1038/s41423-025-01333-3
- Jia X., Wang J., Ren D., Zhang K., Zhang H., Jin T., et al. Impact of the gut microbiota-Th17 cell axis on inflammatory depression. *Front Psychiatry*. 2024;15:1509191. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1509191
- Chen C., Wang G.Q., Li D.D., Zhang F. Microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Mol Biomed*. 2025;6(1):64. DOI: 10.1186/s43556-025-00307-1
- Huang Y., Wang Y.F., Miao J., Zheng R.F., Li J.Y. Short-chain fatty acids: Important components of the gut-brain axis against AD. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116601. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116601
- Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А. и др. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нару-

- шения при функциональном запоре. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(4):71–87. [Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., et al. Gut microbiota, tryptophan metabolism, quality of life, psychoemotional and cognitive impairments in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(4):71–87. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87
31. Zhang X., Jin W.W., Wang H.G. Correlation between the neuroendocrine axis, microbial species, inflammatory response, and gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2024;30(35):3985–995. DOI: 10.3748/wjg.v30.i35.3985
 32. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E., Leonov V., Neznanov N., Mazo G. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the *in vitro* study. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1132127. DOI: 10.3389/fnbeh.2023.1132127
 33. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
 34. Cantón R., De Lucas Ramos P., García-Botella A., García-Lledó A., Hernández-Sampelayo T., Gómez-Pavón J., et al. Human intestinal microbiome: Role in health and disease. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(6):438–53. DOI: 10.37201/req/056.2024
 35. Kurnianto M.A., Kusumaningrum H.D., Lioe H.N., Chasanah E. Partial purification and characterization of bacteriocin-like inhibitory substances produced by *Streptomyces* sp. isolated from the gut of *Chanos chanos*. *Biomed Res Int*. 2021;2021:7190152. DOI: 10.1155/2021/7190152
 36. Li J., Li Y., Zhou Y., Wang C., Wu B., Wan J. Actinomyces and alimentary tract diseases: A review of its biological functions and pathology. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3820215. DOI: 10.1155/2018/3820215
 37. Hu X., Yu C., He Y., Zhu S., Wang S., Xu Z., et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):119. DOI: 10.1186/s12866-024-03278-5
 38. Viehof A., Haange S.B., Streidl T., Schubert K., Engelmann B., Haller D., et al. The human intestinal bacterium *Escherichia coli* influences gut metabolomes in gnotobiotic mice. *Microbiome Res Rep*. 2024;3(2):14. DOI: 10.20517/mrr.2023.65
 39. Sharma D., Gajjar D., Seshadri S. Understanding the role of gut microfloral bifidobacterium in cancer and its potential therapeutic applications. *Microbiome Res Rep*. 2023;3(1):3. DOI: 10.20517/mrr.2023.51
 40. Jiang G.H., Li H.Y., Xie L.J., Fan J.Y., Li S.Y., Yu W.Q., et al. Intestinal flora was associated with occurrence risk of chronic non-communicable diseases. *World J Gastroenterol*. 2025;31(11):103507. DOI: 10.3748/wjg.v31.i11.103507
 41. Xiong M., Sun W. Research progress of probiotics and their protective strategy in the field of inflammatory bowel disease treatment: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(44):e40401. DOI: 10.1097/MD.00000000000040401
 42. Teige E.S., Hillestad E.M.R., Steinsvik E.K., Brønstad I., Lundervold A., Lundervold A.J., et al. Fecal bacteria and short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome: Relations to subtype. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(9):e14854. DOI: 10.1111/nmo.14854
 43. Zhang D., Jian Y.P., Zhang Y.N., Li Y., Gu L.T., Sun H.H., et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):212. DOI: 10.1186/s12964-023-01219-9
 44. Xiong R.G., Zhou D.D., Wu S.X., Huang S.Y., Saimaiti A., Yang Z.J., et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022;11(18):2863. DOI: 10.3390/foods11182863
 45. Huang R., Liu Y. Efficacy of bifidobacterium-related preparations on depression: The first meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1463848. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1463848
 46. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метаболитов и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–36. [Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. Methodological guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabolites and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
 47. Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., et al. Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:609722. DOI: 10.3389/fcimb.2021.609722
 48. McFarland L.V. Efficacy of single-strain probiotics versus multi-strain mixtures: Systematic review of strain and disease specificity. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):694–704. DOI: 10.1007/s10620-020-06244-z
 49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., et al. Determination of probiotics prescription indications in patients with irritable bowel syndrome (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
 50. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., Deng C., Lou Y.N., Jia L.Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66–77. DOI: 10.4103/sjg.sjg_384_19
 51. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.101154
 52. Kezer G., Paramithiotis S., Khweldia K., Harahap I.A., Čagalj M., Šimat V., et al. A comprehensive overview of the effects of probiotics, prebiotics and synbiotics on the gut-brain axis. *Front Microbiol*. 2025;16:1651965. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1651965
 53. Liu Y., Wang J., Wu C. Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, prebiotics, and post-biotics. *Front Nutr*. 2022;8:634897. DOI: 10.3389/fnut.2021.634897
 54. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008;43(2):164–74. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
 55. McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol*

- Motil.* 2010;22(9):1029–35, e268. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01520.x
56. Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E., Kennedy P.J., Temko A., Boylan G., et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e939. DOI: 10.1038/tp.2016.191
 57. Wang H., Braun C., Murphy E.F., Enck P. Bifidobacterium longum 1714TM strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1152–62. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000203
 58. Patterson E., Tan H.T.T., Groeger D., Andrews M., Buckley M., Murphy E.F., et al. Bifidobacterium longum 1714 improves sleep quality and aspects of well-being in healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):3725. DOI: 10.1038/s41598-024-53810-w
 59. Moloney G.M., Long-Smith C.M., Murphy A., Dorland D., Hojabri S.F., Ramirez L.O., et al. Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a Bifidobacterium longum. *Brain Behav Immun Health*. 2020;10:100174. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100174
 60. Groeger D., Murphy E.F., Tan H.T.T., Larsen I.S., O'Neill I., Quigley E.M.M. Interactions between symptoms and psychological status in irritable bowel syndrome: An exploratory study of the impact of a probiotic combination. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(1):e14477. DOI: 10.1111/nmo.14477

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Professional Diseases, Rector, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Diana I. Abduganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Freelance General Physician of the Ministry of Health of Russian Federation in the Republic of Tatarstan.

Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the V.G. Vogradik Department of Hospital Therapy and General Practice, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Абдуганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Российской Федерации по Республике Татарстан.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Приволжскому федеральному округу.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Course of Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
195067, Saint Petersburg, Piskarevskogo ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, St. Petersburg State University. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Northwestern Federal District.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroitelei str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Beatrice A. Volel — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Mental Health Research Centre.

Contact information: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Central Federal District.

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Дальневосточному федеральному округу.

Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФДПО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Волеель Беатриса Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: volel_b_a@staff.sechenov.ru;
115522, г. Москва, Каширское ш., 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Минздрава России по Центральному федеральному округу.

Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health in the Krasnodar Krai.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Dagestan State Medical University; Chief Freelance General Physician and Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the North-Caucasian Federal District.

Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Dmitry V. Romanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Clinical Epidemiology, Mental Health Research Centre.

Contact information: romanov_d_v_1@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Siberian Federal District.

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Краснодарскому краю.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-терапевт, гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Кавказскому федеральному округу.

Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Романов Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель отдела клинической эпидемиологии психических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: romanov_d_v_1@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department.

Contact information: beniashvilia@yandex.ru;
109240, Moscow, Nikoloyamskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.

Contact information: proped@mail.ru;
143421, Moscow Region, Krasnogorsk Okrug, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine) at the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru;
109240, г. Москва, ул. Николаямская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Амбулаторно-госпитальный центр «Ильинская больница».

Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Клярская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, г. Симферополь, 6-й Ленин, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Leading Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University.
Contact information: naclo@mail.ru;
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department, Stavropol Regional Clinical Hospital; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russian Federation in the Stavropol Territory.
Contact information: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, Stavropol, Lermontova str., 208.

Andrey M. Sheyanov — Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Research Assistant of the Department of Clinical Epidemiology, Mental Health Research Centre.
Contact information: andrey.sheyanov.00@mail.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9601-0193>

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Junior Researcher of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: naclo@mail.ru;
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Ставропольскому краю.
Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 208.

Шеянов Андрей Михайлович — ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); лаборант-исследователь отдела клинической эпидемиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».
Контактная информация: andrey.sheyanov.00@mail.ru;
115522, г. Москва, Каширское ш., 34.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9601-0193>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 15.01.2026 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 15.01.2026 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026



Современные подходы и результаты комплексной оценки качества жизни при целиакии: проблемы и пути решения

А.И. Хавкин^{1,2*}, Е. Долиншек³, Е.В. Шрайнер^{4,5}, А.В. Налетов⁶, Т.Т. Бораева⁷,
Е.А. Яблокова^{1,8}, Е.В. Лошкова^{9,10}, Л.Я. Климов¹¹, А.А. Камалова¹², К.Д. Завражная¹

¹ ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства
Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, Российская Федерация

³ Мариборский университет, Марибор, Республика Словения

⁴ ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск,
Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Владикавказ, Российская Федерация

⁸ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

¹⁰ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Казань, Республика Татарстан

Введение. Целиакия — хроническое аутоиммунное заболевание, требующее пожизненного соблюдения безглютеновой диеты. Несмотря на эффективность диеты в контроле симптомов, качество жизни пациентов остается под угрозой из-за ограничений в социальной, эмоциональной и гастрономической сферах.

Цель: провести анализ современных подходов оценки качества жизни пациентов с целиакией для оптимизации стратегий оказания помощи данной категории больных.

Основные положения. Современные исследования подчеркивают значимость не только клинического контроля, но и психосоциальной поддержки больных. В обзоре дана характеристика валидированных инструментов оценки качества жизни пациента при целиакии, представлено дифференцированное влияние заболевания на детей и взрослых, особенности соблюдения безглютеновой диеты и ее восприятие, а также региональные и культурные различия в доступе к поддержке и безглютеновым продуктам. Неблагоприятное психологическое состояние может снижать приверженность безглютеновой диете, формируя порочный круг. Сравнение с другими хроническими заболеваниями показало, что при строгом соблюдении безглютеновой диеты целиакия может иметь меньшее влияние на качество жизни.

Заключение. Для оптимизации качества жизни необходим междисциплинарный подход — от культурной адаптации шкал качества жизни до психологической и социальной поддержки таких пациентов и нормализации питания вне дома.

Ключевые слова: целиакия, качество жизни, безглютеновая диета, опросники

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Долиншек Е., Шрайнер Е.В., Налетов А.В., Бораева Т.Т., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Климов Л.Я., Камалова А.А., Завражная К.Д. Современные подходы и результаты комплексной оценки качества жизни при целиакии: проблемы и пути решения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):25–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-25-35>

Modern Approaches and Results of Comprehensive Assessment of Life Quality in Celiac Disease: Problems and Solutions

Anatoly I. Khavkin^{1,2*}, Jernej Dolinšek³, Evgeniya V. Shraimer^{4,5}, Andrew V. Nalyotov⁶, Tatyana T. Boraeva⁷,
Ekaterina A. Yablokova^{1,8}, Elena V. Loshkova^{9,10}, Leonid Ya. Klimov¹¹, Aelita A. Kamalova¹², Kristina D. Zavrazhnaya¹

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation³ University of Maribor, Maribor, Slovenia⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation⁵ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation⁶ Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation⁷ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation⁸ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation⁹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation¹⁰ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation¹¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation¹² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Introduction. Celiac disease is a chronic autoimmune disease requiring a lifelong gluten-free diet. Despite the effectiveness of the diet in controlling symptoms, patients' quality of life remains at risk due to limitations in social, emotional, and gastronomic spheres.

Aim: to analyze current approaches to assessing the quality of life of patients with celiac disease in order to optimise strategies for providing care to this category of patients.

Key points. Current research emphasizes the importance of not only clinical control, but also of psychosocial support for patients. This review describes validated tools for assessing life quality in patients with celiac disease, highlighting the differential impact of the disease on children and adults, the specifics of adherence to and perceptions of a gluten-free diet, and regional and cultural differences in access to support and gluten-free products. An unfavorable psychological state can reduce adherence to a gluten-free diet, creating a vicious cycle. A comparison with other chronic diseases showed that with strict adherence to a gluten-free diet, celiac disease may have a lesser impact on quality of life.

Conclusion. Optimizing quality of life requires a multidisciplinary approach — from cultural adaptation of life quality scales to psychological and social support for these patients and normalizing nutrition outside the home.

Keywords: celiac disease, quality of life, gluten-free diet, questionnaires

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Dolinšek J., Shrainer E.V., Nalyotov A.V., Boraeva T.T., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Kamalova A.A., Klimov L.Ya., Zavrazhnaya K.D. Modern Approaches and Results of Comprehensive Assessment of Life Quality in Celiac Disease: Problems and Solutions. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):25–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-25-35>

Введение

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее вследствие употребления глютена у людей с генетической предрасположенностью и характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки в результате иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1]. Единственным на сегодняшний день эффективным методом лечения целиакии является строгая пожизненная безглютеновая диета (БГД). На сегодняшний день качество жизни (КЖ) рассматривается в качестве важного интегративного показателя состояния здоровья пациентов с хроническими заболеваниями, который отражает физическое благополучие, психосоциальное состояние и способность эффективно реализовывать повседневную активность [1–3]. Акцент на изучение КЖ при целиакии в новейших работах свидетельствует о растущем понимании того, что, помимо устранения симптомов, важно улучшать субъективное благополучие пациентов [4–6].

Цель обзора — оценить влияние целиакии и соблюдения безглютеновой диеты на качество жизни пациентов разного возраста с акцентом на региональные и культурные различия в доступности безглютеновых продуктов с использованием валидированных англо- и русскоязычных опросников.

Инструменты оценки качества жизни

Актуальным направлением исследований последних лет стало совершенствование методов определения КЖ, связанного с субъективной оценкой индивидуального здоровья (HRQoL, health-related quality of life), у пациентов с целиакией. Специфические шкалы КЖ при целиакии отражают влияние симптомов болезни и проводимой БГД на физическое и психоэмоциональное состояние пациента. По данным систематического обзора A.L. Falcomer et al., в настоящее время разработано семь опросников для оценки КЖ у пациентов с целиакией, из которых чаще всего применяли «Опросник при целиакии» (CDQ, Celiac Disease Questionnaire) и «Качество жизни при целиакии» (CDQL, Celiac Disease Specific Quality of Life) — в 21 и 17 исследованиях соответственно из 43 изученных. CDQ в большей степени сфокусирован на оценке физических и психических симптомов болезни, а CDQL — на эмоциональных последствиях пожизненного соблюдения БГД [4].

Для определения КЖ среди детей и подростков, страдающих хронической патологией, наиболее часто используют анкету PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) — общий педиатрический опросник, охватывающий физический, эмоциональный,

социальный аспекты жизни и школьную деятельность. Существуют и специальные детские шкалы — например CDDUX (Celiac Disease Dutch questionnaire), специфический для этого заболевания инструмент оценки качества жизни, связанного со здоровьем, для детей и подростков (8–18 лет) с целиакией и их родителей. Он оценивает влияние на повседневную жизнь по трем областям: диета, общение и жизнь с целиакией — используя пятибалльную шкалу Ликерта, и включает 12 пунктов: 6 по теме «Диета» (соблюдение режима, ограничения), 3 по теме «Общение» (объяснение заболевания) и 3 по теме «Наличие целиакии» (ощущения, связанные с глютенем).

Другие инструменты включают модульные версии (CeliacQ-7/27), а также европейскую систему CDAQ (Celiac Disease Assessment Questionnaire) и CDQL для межвозрастной оценки [1, 4].

Недавно S. Coburn et al. разработали еще один специальный опросник для детей с целиакией — Celiac Disease Life Inventory of Family Experiences (CDLIFE). Анкета позволяет получить представление о КЖ детей в возрасте от 2 до 18 лет, охватывая важные аспекты физического и психологического здоровья. Авторы указывают на то, что использование CDLIFE поможет выявить семьи, нуждающиеся в психологической поддержке [7].

CDQ — опросник для взрослых с целиакией, состоящий из 28 пунктов. В нем выделены четыре подшкалы: эмоциональные проблемы, социальные проблемы, болезни/тревога и гастроэнтерологические симптомы. Каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале «всегда — никогда»; итоговый балл CDQ варьирует от 0 до 196 (в каждой подшкале 0–49 баллов), где более высокое значение отражает лучшее КЖ. Надежность шкалы была подтверждена ($\alpha = 0,80–0,91$). CDQ изначально разработан и валидирован на немецком языке, но затем был переведен и культурно адаптирован во многих странах (Италия, Португалия, Испания, Турция, Бразилия, Польша, Аргентина и др.) [4, 8].

CD-QOL (Celiac Disease Quality of Life) — опросник из 20 пунктов для взрослых пациентов, который состоит из четырех подшкал: ограничения, дисфория (расстройство от необходимости диеты), забота о здоровье и недостаточность лечения [4, 9]. Баллы подшкал суммируются: чем выше итоговый балл, тем лучше оценка качества жизни. Авторы отмечают высокую внутреннюю согласованность CD-QOL ($\alpha > 0,70$) [10]. CD-QOL акцентирует внимание на эмоциональных и социальных трудностях жизни при долгосрочном соблюдении БГД и в меньшей степени затрагивает физические симптомы. Англоязычная версия шкалы была адаптирована для многих других языков (итальянский, испанский, португальский, турецкий, иранский, нидерландский и др.) [1, 4].

PedsQL — многофакторный опросник общего КЖ для детей и подростков (от 2 до 18 лет) [11].

Генеральная версия PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales включает 23 пункта и 4 многомерные шкалы: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование и школьная деятельность. Существуют формы для детей разных возрастных групп и версия для родителей. Опросник имеет высокую надежность ($\alpha \approx 0,88–0,90$ для общей шкалы). PedsQL демонстрирует чувствительность к временным изменениям КЖ. Опросник переведен на десятки языков, включая русский [12]. В исследованиях PedsQL служит базовым инструментом для оценки общего КЖ у детей, страдающих целиакией.

Коэффициенты надежности опросников CeliacQ-27/7 (27- и 7-вопросные опросники, созданные в Нидерландах) и CDAQ (британская шкала), как правило, удовлетворительные ($\alpha > 0,8$), однако пока они менее распространены и еще не получили широкого международного признания. Появилась международная шкала CDQL для пациентов всех возрастных групп (44 вопроса, 10 подшкал), но пока она остается не адаптированной к другим языкам [1, 4].

Выбор шкалы: возраст, стадия заболевания, цели исследования

При выборе инструмента оценки КЖ важно учитывать возраст пациента и особенности течения заболевания, включающие наличие и выраженность гастроинтестинальных симптомов и психологических проблем, приверженность БГД (табл.). Для детей и подростков предпочтение обычно отдают PedsQL или специальным опросникам (CDDUX для пациентов 8–18 лет и пр.), тогда как для взрослых используют CDQ и CD-QOL [11, 13, 14].

Общие опросники целесообразно сочетать со специальными, чтобы оценивать «наблюдаемые» улучшения после лечебных вмешательств или коррекции диеты [16]. Так, выявлено, что после 10 лет соблюдения БГД оценка КЖ у пациентов по опроснику PedsQL оставалась стабильно высокой, тогда как по специфической шкале CDDUX выявлены чувствительные изменения в отдельных доменах (эмоциональном и физическом) [14].

Культурная адаптация шкал

Для правильной интерпретации вопросов анкеты при проведении исследований важны валидация и культурная адаптация шкал. При сравнении результатов между странами следует использовать версии опросников, прошедшие перекрестную культурную адаптацию. Например, CDQ и CD-QOL адаптированы во многих странах, что обеспечивает сопоставимость данных. PedsQL изначально разрабатывался для многоязычной среды и имеет обширный пул переводов (в том числе доступна русская версия). С учетом разных подходов к безглютеновой политике и восприятию болезни в разных культурах необходимо

Таблица. Сравнение основных характеристик

Шкалы	Целевая возрастная группа	Домены (подшкалы)	Кол-во пунктов	Надежность (α)	Переводы и адаптации	Источники
CDQ	Взрослые	Эмоциональные проблемы. Социальные проблемы. Болезнь/тревога. Гастроинтестинальные симптомы	28	0,80–0,91	Немецкий оригинал; адаптирован на разные языки	[1, 4]
CD-QOL	Взрослые	Ограничения. Дисфория. Забота о здоровье. Недостаточное лечение	20	–0,70	Английский оригинал; адаптирован на разные языки	[1, 4, 10]
PedsQL	Дети 2–18 лет (самоотчет и отчет родителя)	Физическое функционирование. Эмоциональное. Социальное Школьная деятельность	23	0,80–0,90	Многоязычная (включая русский)	[12, 15]
CDDUX	Дети 8–18 лет	Коммуникация. Диета. Быть больным	12	>0,70	Нидерландский оригинал; адаптирован на испанский и другие языки	[7]
Другие: CeliacQ-27/7, CDAQ, CDQL и др	—	Социальный статус, поддержка	—	—	Частично адаптированы, используются в отдельных исследованиях	[4]

Примечание: CDQ – Celiac Disease Questionnaire; CD-QOL – Celiac Disease Quality of Life; PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory; CDDUX – Celiac Disease Dutch questionnaire; CeliacQ-27/7 – Celiac Disease Questionnaire for 27/7 Questions; CDAQ – Celiac Disease Assessment Questionnaire; CDQL – Celiac Disease Specific Quality of Life.

проверять эквивалентность переведенных версий. Качественная адаптация (двунаправленный перевод, обследование экспериментальной группы) нужна для достоверного межкультурного сравнения [1, 4].

Психосоциальные аспекты и эмоциональное состояние

Помимо физических симптомов, серьезное влияние на КЖ при целиакии оказывают психосоциальные аспекты. Даже находясь на БГД, пациенты часто испытывают тревогу, стресс и ощущение социальной изоляции из-за необходимости постоянно контролировать пищевой рацион. Исследования показывают, что депрессия и тревожные расстройства встречаются у больных целиакией чаще, чем в общей популяции, причем психологический дистресс оказывает негативное влияние на показатели КЖ. Установлено, что КЖ у взрослых с целиакией тесно связано с уровнем психологического благополучия, восприятием своей болезни, стратегиями совладания/копинга и отношением к БГД. Эти факторы взаимосвязаны и могут влиять на КЖ как напрямую (через ухудшение эмоционального состояния), так и опосредованно — через снижение приверженности диете [17]. Действительно, было показано, что субъективная трудность соблюдения

диеты сильнее влияет на КЖ пациентов, чем объективный факт редких нарушений диеты [18].

В исследование A. Belpinar et al. были включены 98 детей с целиакией (средний возраст — 12 лет), которые проходили обследование в 2021–2022 гг. Установлено, что пациенты с целиакией имели более высокие баллы при оценке тревожности и депрессии и более низкие — при оценке КЖ в сравнении со здоровыми детьми. При этом уровень тревожности отрицательно коррелировал с оценкой КЖ. Авторы приходят к выводу, что дети с целиакией испытывают высокий уровень депрессии и тревожности наряду с проблемами физической функциональности и психосоциального здоровья, что негативно влияет на их КЖ [19].

Таким образом, больные, которые строго придерживаются БГД, но испытывают постоянное напряжение и неудобства по этому поводу, демонстрируют более низкое КЖ. То есть приверженность БГД и отсутствие эффективных стратегий психологической адаптации могут обусловить возникновение тревожности, хронического стресса и депрессии. Данный процесс в определенной степени модулируется культурно-региональными различиями: традициями в питании, обеспеченностью безглютеновыми продуктами, государственными программами, социальной поддержкой

и интеграцией в организации — объединяющими пациентов.

Социальная активность и диетотерапия

Строгая БГД у детей часто приводит к определенным трудностям в школе и в семье. Подростки могут особенно остро переживать данные ограничения, сталкиваясь с непониманием со стороны сверстников и социальным давлением. У взрослых аналогично возникают сложности с питанием вне дома: прием пищи в местах общественного питания, путешествия и посещение друзей требуют тщательного планирования, что вызывает стресс и приводит к социальной дезадаптации.

Взрослые пациенты с целиакией и родители больных детей в большинстве случаев отмечают важность психологической поддержки. В педиатрической популяции отмечено, что даже на фоне соблюдения строгой БГД у пациентов с целиакией уровень КЖ остается умеренно сниженным. Например, в наблюдательном исследовании 2025 г. A. Rozenztrauch et al. средний суммарный показатель КЖ у детей с целиакией, согласно опроснику PedsQL 4.0, составил 69 из 100. Существенные трудности возникают в социальной сфере: 43 % семей сообщили, что ребенок чувствовал себя изолированным на семейных мероприятиях из-за соблюдаемой диеты, а у 48 % детей были сложности в школе, связанные с питанием. Исследование показало, что фактор учебы существенно влияет на физическое состояние и общее КЖ, в то время как его влияние на эмоциональную, социальную и образовательную сферы сравнительно ниже. Воздействие целиакии на КЖ детей нарастает с возрастом: у подростков социальная жизнь и учеба страдают больше (вероятно, из-за возросших требований, давления сверстников и т. д.) [15].

В работе И.Н. Захаровой и соавт. проведен анализ медико-социальных факторов, влияющих на доступность и приверженность БГД. В исследование были включены 200 семей, воспитывающих детей с целиакией, проживающих на юге Российской Федерации. Трудности в соблюдении диеты выявлены в 87 % семей; 75 % семей вынуждены были отказаться от путешествий с детьми; 56 % не имели возможности посещать места общественного питания (рестораны, кафе); 90 % указали на сложности в приобретении безглютеновых продуктов. Установлено, что строгое соблюдение БГД в школьном возрасте наблюдается намного реже в сравнении с детьми дошкольного возраста. Среди причин осознанного нарушения диеты выделяют высокую стоимость безглютеновых продуктов. При этом строгое соблюдение БГД у детей, страдающих целиакией, ассоциировано с развитием агрессии, раздражительностью, высоким уровнем тревожности и даже депрессии. Главными проблемами семей, в которых воспитывается ребенок с целиакией, являются социально-психологическая дезадаптация больного, ограниченные финансовые

возможности для приобретения безглютеновой продукции и перестройка режима питания в целом. Авторы приходят к выводу, что психологическая работа с больными целиакией и их семьями положительно отразится как на процессе адаптации пациента к заболеванию, так и на эффективности терапии [5].

Тем не менее в развитых странах (Российская Федерация, Европа, Северная Америка, Австралия и Новая Зеландия) за последние годы доступность безглютеновых продуктов значительно выросла, что частично облегчает соблюдение БГД [1, 6]. Различия в КЖ также могут зависеть от культуры питания: так, в регионах, где традиционная кухня менее зависима от пшеницы, соблюдение диеты может восприниматься легче, тогда как в странах с преобладанием хлебопродуктов пациенты ощущают более серьезные ограничения. Например, в странах Восточной Азии рис является основным зерновым продуктом, поэтому исключение пшеницы может восприниматься менее драматично, чем в странах, где хлеб и продукты, содержащие глютен, являются основой питания.

Современные исследования нередко выявляют неожиданные факторы, влияющие на КЖ. Так, излишняя бдительность в отношении к диете может ухудшать КЖ больного. В недавнем исследовании 2024 г. более половины взрослых с целиакией (58 %), помимо глютена, добровольно исключали из рациона и другие продукты без медицинских показаний, опасаясь неблагоприятных реакций. У этой группы больных КЖ оказалось значительно ниже, чем у пациентов, которые ограничивали прием только глютена (57 и 70 баллов соответственно). При этом чрезмерные пищевые ограничения приводили к повышению частоты развития депрессии [20, 21]. Полученные данные подчеркивают необходимость баланса между строгим соблюдением БГД и недопущением избыточного ограничения в рационе питания других групп продуктов.

Результаты исследования выявили эмоциональные, когнитивные и поведенческие трудности, с которыми сталкиваются дети в школьной среде в процессе адаптации к целиакии и соблюдению строгой БГД [22]. При изучении особенностей питания детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и целиакией показано, что существующая в школах практика распределения продуктов питания негативно влияет на физическое и психическое здоровье данных пациентов [23]. Авторы приходят к выводу, что для эффективной терапии целиакии и СД1 важна совместная работа родителей и учителей в отношении обеспечения комплексной поддержки данных детей и адаптации их к школьной среде [23].

Строгое соблюдение БГД может оказывать существенное влияние на поступление ряда нутриентов у детей, страдающих целиакией. В исследовании E.F. Aktaş et al. показано, что целиакия

оказывает влияние не только на физическое здоровье, но и на социальное и эмоциональное благополучие, а также на академические и карьерные устремления. Социальная поддержка была решающим фактором в психологической адаптации пациентов, в то время как дискриминация, трудности с доступом к безглютеновым продуктам и общая неосведомленность общества представляли собой значительные препятствия для адаптации таких детей. Авторы работы указывают на то, что специалисты по реабилитации должны оказывать помощь подросткам, страдающим целиакией, разрабатывая стратегии само- и взаимопомощи, помогая в решении психосоциальных проблем, связанных с заболеванием [24].

У взрослых пациентов современные данные также указывают на сохранение ряда проблем, несмотря на длительную строгую БГД. Исследование 2025 г., проведенное в Германии, показало, что при высоком уровне приверженности диете (89 % опрошенных строго соблюдали БГД) пациенты все же сталкиваются с постоянными жизненными трудностями, главным образом в ситуациях, связанных с питанием вне дома (посещение ресторанов, прием пищи на работе, путешествия). Эти проблемы могут сохраняться даже через годы после установления диагноза. В первые месяцы после установления диагноза наблюдаются наиболее сильный негативный эмоциональный эффект и стресс, обусловленный необходимостью менять образ жизни. Со временем многие пациенты учатся лучше справляться с эмоциональными и бытовыми аспектами заболевания, однако часть проблем (например, чувство ограничения в повседневной жизни) не исчезает полностью. Авторы подчеркивают, что для улучшения КЖ требуется комплексная поддержка: обучение пациентов навыкам самоуправления, работа с психологом в первый год после установления диагноза, а также информирование работников общественного питания о нуждах таких больных [25].

Проспективные исследования показали, что после установки диагноза и начала диеты у пациентов через 1–2 года не только улучшаются соматические показатели, но и снижаются уровни тревоги и депрессии. Однако улучшение эмоционального состояния выражено не у всех: в первую очередь улучшается настроение у пациентов с классическими симптомами (они ощущают облегчение от исчезновения недомоганий), тогда как у бессимптомных больных изменения тревожности обычно менее выражены [18]. В целом качественные исследования сообщают, что взрослые с целиакией часто сталкиваются с «постоянным риском»: они ощущают потерю спонтанности в жизни, изменение отношения к еде и необходимость принятия «новой идентичности» как человека с хроническим заболеванием [26]. Дети же, особенно маленькие, могут в меньшей степени ощущать дезадаптацию среди сверстников, однако по мере взросления социальное

давление усиливается. С возрастом (в подростковом периоде) наблюдается некоторое ухудшение показателей КЖ в социальных и школьных домах у детей с целиакией, что связывают с ростом академической нагрузки и желанием не отличаться от сверстников [1, 4]. Таким образом, и детям, и взрослым с целиакией необходим не только медицинский контроль, но и психосоциальная поддержка для поддержания оптимального КЖ.

Сравнение качества жизни при целиакии и других хронических заболеваниях

Сравнение КЖ больных целиакией с пациентами, страдающими другими хроническими заболеваниями, позволяет понять специфичность влияния БГД и симптомов целиакии. Изучение КЖ среди пациентов с сочетанием целиакии и СД1 относительно больных с сахарным диабетом 1-го типа установило, что при условии соблюдения БГД общее качество жизни практически не отличается от такового при одном СД1. Наличие целиакии само по себе не ухудшает КЖ, но если подросток с СД1 и целиакией строго не придерживается БГД, его суммарные показатели КЖ статистически значимо ниже, чем у сверстников с СД1. Аналогичная тенденция отмечена и в семьях: родители детей, испытывающих трудности с диетой, оценивают КЖ ниже. По сути, основным фактором снижения КЖ у этих пациентов является не сам факт двойного диагноза, а именно бремя БГД. При сочетании СД1 и целиакии психологическая поддержка пациента должна фокусироваться на помощи в соблюдении диетических рекомендаций, поскольку трудности с БГД не только приводят к рискам осложнений, но и непосредственно ухудшают КЖ ребенка и его семьи [27].

При сравнении с другими хроническими заболеваниями пищеварительного тракта установлено, что целиакия не всегда приводит к значительному снижению КЖ: в ряде случаев она переносится легче, чем воспалительные заболевания кишечника. Так, в недавнем исследовании R.E. Matran et al. проведена оценка КЖ, связанного с питанием, у детей 7–18 лет с целиакией в сравнении с пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника FR-QoL 29 (Food-related Quality of Life). Установлено, что дети с болезнью Крона испытывали большие проблемы в отношении КЖ: их средний балл составил 64 (из 100), что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей с целиакией — 79 баллов. У больных язвенным колитом средний балл находился примерно на уровне 70 и не имел статистически значимого уровня отличий от пациентов с болезнью Крона. Таким образом, в плане питания и социального взаимодействия дети с целиакией чувствовали себя лучше, чем дети с воспалительными заболеваниями кишечника. По мнению авторов, несмотря

на пожизненные ограничения, целиакия в последние годы стала более «управляемой»: строгое соблюдение БГД приводит к стабилизации состояния, а рост доступности безглютеновых продуктов облегчил жизнь пациентов [28]. Напротив, при болезни Крона диетические рекомендации не столь однозначны, течение заболевания менее предсказуемо на фоне коррекции диеты [29–32]. Это приводит к тому, что влияние болезни Крона на восприятие КЖ оказалось выше, чем бремя целиакии при хорошем компенсационном диетой [33]. Тем не менее следует учесть, что при нарушении диеты ситуация меняется — при нелеченой целиакии КЖ резко снижается.

Пациенты с пищевой аллергией также сталкиваются с похожими проблемами, влияющими на КЖ [34–36]. Как показывают исследования, при тяжелых формах пищевой аллергии у людей отмечаются дефицит информации о своем состоянии, постоянная тревога в отношении возможных реакций и, как следствие, ухудшение социального функционирования и КЖ. Страх внезапной опасной реакции при пищевой аллергии зачастую выше, чем при целиакии, что влияет на психологическое благополучие. Интересно, что недавнее сравнение опыта питания вне дома у пациентов с целиакией в сравнении с больными с пищевой аллергией выявило, что обе группы сталкиваются со сходными трудностями (неуверенность в безопасности блюд, необходимость разъяснять свой статус персоналу). Однако пациенты с целиакией сообщали о более частых тяжелых реакциях после питания вне дома. Вероятно, это связано с тем, что следы глютена в еде труднораспознаваемы и часто встречаются из-за перекрестной контаминации, тогда как люди с пищевой аллергией (например, на орехи или молоко) и персонал заведений больше осведомлены о классических аллергенах. В целом же, по результатам исследования, современный сектор общественного питания еще недостаточно удовлетворяет потребности как пациентов с пищевой аллергией, так и больных целиакией: значительная доля людей регулярно сталкивается с нарушениями диеты вне дома не по своей вине [37].

Таким образом, хронические заболевания во многом пересекаются в своем влиянии на образ жизни: необходимость постоянной диетической осторожности и ограничения снижают психологическое и социальное благополучие. При этом уникальной проблемой целиакии является абсолютная необходимость строгой БГД без возможности терапевтических «поблажек», что позволяет проводить параллели с СД1 (инсулинотерапия) и отличает ее от многих других состояний.

Культурные и региональные различия в качестве жизни при целиакии

Международные данные отчетливо демонстрируют, что КЖ пациентов с целиакией сильно зависит от социально-культурной среды, доступности

безглютеновых продуктов и системы поддержки. Сравнительный анализ, опубликованный в 2024 г., охватил около 4000 пациентов из 12 стран и сопоставил их показатели КЖ с государственной политикой в отношении целиакии [38]. Выявлены заметные региональные различия: в целом страны Европы и Океании имеют более развитые программы помощи пациентам с целиакией и, соответственно, более высокие средние показатели КЖ, тогда как в Азии, Африке и ряде стран Ближнего Востока поддержка слабее, и КЖ больных ниже. Например, в таких странах, как Италия и Великобритания, отмечены одни из самых высоких в мире значений КЖ у пациентов с целиакией, тогда как в Иране и Марокко — одни из самых низких. Данная разница напрямую связана с уровнем государственной поддержки. Так, в Италии и Великобритании уже давно действуют программы обеспечения пациентов безглютеновыми продуктами. В Италии введение дополнительных мер поддержки больных целиакией сопровождалось повышением среднего балла КЖ со 155 до 159 (из 196 возможных) за период с 2011 по 2013 г., а во Франции — с 139 в 2014 г. до 151 в 2022 г. Наоборот, в странах, где поддержка остается ограниченной (например, в Бразилии), средний уровень КЖ даже несколько снизился за период 2018–2021 гг. В Иране и ряде африканских стран до недавнего времени практически отсутствовали льготы или гарантии для людей с целиакией, что приводит к снижению КЖ. Это подтверждает прямую зависимость субъективного благополучия пациентов от внешних условий, созданных в обществе для ведения их образа жизни [1, 38].

Ключевые факторы, влияющие на КЖ при целиакии в разных странах, включают прежде всего доступность и стоимость безглютеновых продуктов, систему здравоохранения и соцподдержку и культурные пищевые традиции. Там, где безглютеновые продукты легко найти и их получение пациентом финансируется (полностью или частично) государством, жизнь больного заметно облегчена. Напротив, в регионах, где основу рациона составляют пшеница и другие глютеносодержащие злаки, а специальных продуктов мало или они дорогие, больные ощущают себя гораздо более ограниченными. Многие государства напрямую субсидируют покупку безглютеновых продуктов. Например, в Италии, Испании и Аргентине законодательно предоставляются ежемесячные денежные компенсации взрослым с целиакией для покрытия повышенных затрат на питание. В Словении детям выплачивается ежемесячное пособие, а родители детей с целиакией имеют право на налоговый вычет. В Финляндии, Норвегии и Швеции также выплачивается ежемесячное пособие. В Хорватии выдаются ежемесячные ваучеры, и то же самое действует в Сербии. В Великобритании, например, часть базовых безглютеновых продуктов (хлеб, макароны и др.) могут выдаваться пациентам

по рецепту через Национальную систему здравоохранения. В Португалии и Австралии реализован механизм налоговых вычетов, позволяющих людям с целиакией вернуть часть расходов на БГД. Такие меры гарантируют базовую продовольственную безопасность пациентов и позволяют им придерживаться БГД без угрозы для бюджета семьи, что существенно снижает финансовое бремя болезни и позитивно сказывается на КЖ [38].

Активная пациентская поддержка и просвещение

В странах, где работают ассоциации пациентов с целиакией, которые повышают осведомленность населения в отношении заболевания, больные ощущают себя увереннее. Например, в Канаде, США и большинстве стран Европы существуют некоммерческие организации, которые обучают вновь диагностированных пациентов, проводят кулинарные мастер-классы, издают списки безопасных продуктов. Такая поддержка снижает тревожность и чувство изоляции у пациентов. Исследования показывают, что со временем, по мере адаптации к жизни с целиакией и вовлечения в сообщество, психологическое состояние пациентов улучшается: ежегодно отмечается небольшой прирост показателей КЖ. Это связывают с тем, что люди привыкают к режиму, учатся готовить и выбирать еду, а также получают эмоциональную поддержку от других пациентов [1]. В Европе и Северной Америке за последнее десятилетие произошли значительные позитивные сдвиги: появилось обилие безглютеновых продуктов в супермаркетах, безглютеновые позиции в меню многих ресторанов, что интегрирует людей с целиакией в обычную жизнь. В свою очередь, в ряде азиатских стран (как и на Ближнем Востоке) проблема целиакии усугубляется низкой осведомленностью врачей и населения: заболевание диагностируется достаточно часто поздно, а понятие БГД не распространено.

Пациент может сталкиваться с непониманием со стороны окружающих, что резко снижает его социальную активность.

Выводы

Результаты представленных исследований показывают, что сегодня целиакия перестает быть «редким страданием отдельных людей» и становится заметным объектом для общественного здравоохранения во всем мире. Учет культурных и региональных особенностей при разработке стратегий поддержки — залог того, что строгая БГД будет переноситься легче, а пациенты смогут вести полноценную и активную жизнь, несмотря на свой диагноз. При клинической оценке КЖ пациентов с целиакией важно учитывать возраст, стадию заболевания и социокультурный контекст. Помимо физических симптомов, серьезное влияние на КЖ при целиакии оказывают психосоциальные аспекты. Даже находясь на БГД, пациенты часто испытывают тревогу, стресс и ощущение социальной изоляции из-за необходимости постоянно контролировать пищу. Исследования показывают, что депрессия и тревожные расстройства встречаются у больных целиакией чаще, чем в общей популяции, причем психологический дистресс напрямую снижает показатели КЖ. В свою очередь, легкость соблюдения диеты, финансовая и психологическая поддержка пациентов повышают их качество жизни, приближая их по данному показателю к здоровым людям. Использование валидированных шкал (например, CDQ и CD-QOL) позволяет точнее выявить психоэмоциональные аспекты, требующие междисциплинарного вмешательства. Совершенствование системы помощи — от законодательства до просветительских программ — рассматривается учеными как мощный механизм улучшения КЖ пациентов с целиакией.

Литература / References

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Павловская Е.В., Яблокова Е.А., Курьянинова В.А., Султанова А.Н. и др. Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):157–61. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Pavlovskaya E.V., Yablokova E.A., Kur'yaninova V.A., Sultanova A.N., et al. Quality of life of patients with celiac disease on gluten-free diet: Narrative review. *Current Pediatrics*. 2025;24(3):157–61. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v24i3.2923
2. Кочнева Л.Д. Качество жизни детей и подростков с целиакией в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2021. [Kochneva L.D. Quality of life of children and adolescents with celiac disease in the acute period and in a gluten-free diet: Abstract of the Dissertation of Cand. Sci. (Med.). Stavropol; 2021. (In Russ.)].
3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Марченко Н.А., Мацынин А.Н. и др. Целиакия и расстройство пищевого поведения — двунаправленная взаимосвязь заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):135–40. [Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Nalyotov A.V., Kondratyeva E.I., Marchenko N.A., Matsynin A.N., et al. Celiac disease and eating disorders are a bidirectional relationship of diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2025;22(2):135–40. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v22i2.2882
4. Falcomer A.L., de Lima B.R., Farage P., Fabris S., Ritter R., Raposo A., et al. Enhancing life with celiac disease: Unveiling effective tools for assessing health-related quality of life. *Front Immunol*. 2024;15:1396589. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1396589
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д., Гевандова М.Г., Курьянинова В.А., Стоян М.В. и др. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):57–64. [Zakharova I.N., Klimov L.J., Kochneva L.D., Gevandova M.G., Kur'yaninova V.A., Stoyan M.V., et al. Social aspects of adherence to gluten-free diet for children and adolescents with celiac disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):57–64. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64

6. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Романовская И.Э., Кондратьева Е.И., Налетов А.В., Бораева Т.Т. и др. Оценка качества питания детей с целиакией на основе анализа приверженности родителей к сертифицированным безглютеновым продуктам. *Вопросы диетологии*. 2025;15(2):52–60. [Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Romanovskaya I.E., Kondratyeva E.I., Nalyotov A.V., Borayeva T.T., et al. Evaluation of the nutritional quality of children with celiac disease based on the analysis of parents' adherence to certified gluten-free products. *Nutrition*. 2025;15(2):52–60. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2025-2-52-60
7. Coburn S., Trojanowski P.J., Vagadori J., Hinds P., Germone M., Liu E., et al. Development and validation of a pediatric celiac disease-specific quality of life measure. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(5):1116–26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003132
8. Chaves C., Raposo A., Zandonadi R.P., Nakano E.Y., Ramos F., Teixeira-Lemos E. Quality of life perception among Portuguese celiac patients: A cross-sectional study using the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Nutrients*. 2023;15(9):2051. DOI: 10.3390/nu15092051
9. Dochat C., Afari N., Arigo D. Psychometric validation of the Celiac Disease-specific Quality of Life survey (CD-QOL) in adults with celiac disease in the United States. *Qual Life Res*. 2023;32(8):2195–208. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03380-7>
10. Dorn S.D., Hernandez L., Minaya M.T., Morris C.B., Hu Y., Leserman J., et al. The development and validation of a new Coeliac Disease Quality of Life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(6):666–75. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x
11. Hackenbruch S.N., De Battista N.A., Grech S.G., Grima A.M. The impact on the quality of life among newly diagnosed children with coeliac disease in Malta: A child versus parent perspective. *Cureus*. 2024;16(12):e76133. DOI: 10.7759/cureus.76133
12. Berkalieva A., Kelly N.R., Fisher A., Hohmann S.F., Abul-Husn N.S., Greally J.M., et al. Physician and informal care use explained by the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in children with suspected genetic disorders. *Qual Life Res*. 2024;33(7):1997–2009. DOI: 10.1007/s11136-024-03677-1
13. Crocco M., Calvi A., Gandullia P., Malerba F., Mariani A., Di Profio S., et al. Assessing health-related quality of life in children with coeliac disease: The Italian version of CDDUX. *Nutrients*. 2021;13(2):485. DOI: 10.3390/nu13020485
14. Crocco M., Malerba F., Calvi A., Zampatti N., Gandullia P., Madeo A., et al. Health-related quality of life in children with coeliac disease and in their families: A long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(1):105–12. DOI: 10.1002/jpn3.12049
15. Rozensztrauch A., Mostyńska P. Quality of life in children with celiac disease: An observational study. *Nutrients*. 2025;17(6):1085. DOI: 10.3390/nu17061085
16. Барينو́ва А.С., Налетов А.В. Влияние родительской приверженности к проводимому детям лечению хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни пациента. *Педиатр*. 2020;11(1):59–60. [Barinova A.S., Nalyotov A.V. The influence of parental compliance to treatment of chronic gastroduodenal pathology in children on patient's quality of life. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED11159-64
17. Möller S.P., Hayes B., Wilding H., Apputhurai P., Tye-Din J.A., Knowles S.R. Systematic review: Exploration of the impact of psychosocial factors on quality of life in adults living with coeliac disease. *J Psychosom Res*. 2021;147:110537. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110537
18. Canova C., Rosato I., Marsilio I., Valiante F., Zorzetto V., Cataudella G., et al. Quality of life and psychological disorders in coeliac disease: A prospective multi-centre study. *Nutrients*. 2021;13(9):3233. DOI: 10.3390/nu13093233
19. Belpinar A., Dağ Y.S., Arıcıoğlu Sülün A., Yayan E.H., Varol F.I. The effect of anxiety and depression levels of children with celiac disease on quality of life. *J Pediatr Nurs*. 2023;73:e260–5. DOI: 10.1016/j.pedn.2023.09.019
20. Lee A.R., Zybert P., Chen Z., Lebovits J., Wolf R.L., Lebowitz B., et al. Food avoidance beyond the gluten-free diet and the association with quality of life and eating attitudes and behaviors in adults with celiac disease. *Nutrients*. 2024;16(19):3411. DOI: 10.3390/nu16193411
21. Blodgett J.M., Lachance C.C., Stubbs B., Co M., Wu Y.T. A systematic review of the latent structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) amongst adolescents. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):197. DOI: 10.1186/s12888-021-03206-1
22. Sahn Ö.O., Tasdelen Y., Kutahyalıoğlu N.S., Güney E.U., Ozer K. School experiences in the disease management of children with celiac disease: A qualitative study. *Child Care Health Dev*. 2024;50:e70010. DOI: 10.1111/cch.70010
23. Khan A., Rani S., Verma A., Verma S., Singh V. Impact of food distribution practices on school children with coeliac disease and type 1 diabetes mellitus. *J Clin Sci Res*. 2025;14(1):68–9. DOI: 10.4103/jcsr.jcsr_126_24
24. Aktaş E.F., Ünlü Kaynakçı F.Z. The adolescent celiac experience: A holistic perspective on self-care among the “invisible” segment of society. *Disabil Rehabil*. 2025;47(23):6103–12. DOI: 10.1080/09638288.2025.2496352
25. Stroebele-Benschop N., Rau C.J., Dieze A., Bschaden A. Life challenges and quality of life of people living with coeliac disease: Time of diagnosis matters. *J Hum Nutr Diet*. 2025;38(1):10.1111/jhn.13413. DOI: 10.1111/jhn.13413
26. Rose C., Law G.U., Howard R.A. The psychosocial experiences of adults diagnosed with coeliac disease: A qualitative evidence synthesis. *Qual Life Res*. 2024;33(1):1–16. DOI: 10.1007/s11136-023-03483-1
27. Franceschi R., Pertile R., Marigliano M., Mozzillo E., Maffei C. Maintaining a gluten-free diet is associated with quality of life in youths with type 1 diabetes and celiac disease. *Acta Diabetol*. 2024;61(8):987–95. DOI: 10.1007/s00592-024-02281-6
28. Matran R.E., Diaconu A.M., Iordache A.M., Pacurar D., Becheanu C.A. Food related quality of life in children with chronic gastrointestinal disorders: Comparative study between inflammatory bowel disease and celiac disease-reports from a Romanian center. *Nutrients*. 2024;17(1):51. DOI: 10.3390/nu17010051
29. Налетов А.В., Хавкин А.И., Марченко Н.А., Матцынина М.А. Оценка эффективности использования некоторых направлений диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2025;30(1):89–95. [Naletov A.V., Khavkin A.I., Marchenko N.A., Matsynina M.A. Evaluation of the effectiveness of certain dietary therapy in inflammatory bowel diseases (review). *Medical and Social Problems of the Family*. 2025;30(1):89–95. (In Russ.)].
30. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И., Марченко Н.А. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(1):51–62. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Shumilov P.V., Sitkin S.I., Marchenko N.A. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-1-51-62
31. Poeschel L., Hupa-Breier K., Wedemeyer H., Lenzen H., Wiestler M. Food-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: Translation and validation of the German version of FR-QoL-29. *Z Gastroenterol*. 2025;63(5):477–85. DOI: 10.1055/a-2542-6781
32. Oliveira R., Martins V., Teixeira L., Tavares de Sousa H., Roseira J. Food-related quality of life in inflammatory bowel disease: translation and validation of Food-related Quality of Life to the Portuguese Language (FR-QoL-29-Portuguese). *GE Port J Gastroenterol*. 2024;32(1):9–17. DOI: 10.1159/000539227

33. Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В., Иотова Ю.П., Богданова Е.А., Яблокова Е.А. и др. Анализ качества жизни пациентов с болезнью Крона на основе опросника SF-36. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;221(1):92–8. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Nalyotov A.V., Iotova Yu.P., Bogdanova E.A., Yablokova E.A., et al. Analysis quality of life of Crohn's disease patients based on the SF-36 questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1):92–8. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98
34. Zingone F., Bertin L., Maniero D., Palo M., Lorenzon G., Barberio B., et al. Myths and facts about food intolerance: A narrative review. *Nutrients*. 2023;15(23):4969. DOI: 10.3390/nu15234969
35. Gargano D., Appanna R., Santonicola A., De Bartolomeis F., Stellato C., Cianferoni A., et al. Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638. DOI: 10.3390/nu13051638
36. Chen Q., Li Z., Castro A., Tang S., Chen J., Huang C., et al. Psychometric properties of disease-specific Health-Related Quality of Life (HRQoL) instruments for food allergy and food intolerance: Protocol for a COSMIN-based systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(1):e053534. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053534
37. Figueroa-Gómez X., Oliveras-López M.J., Rodríguez Silva J.M., Poyanco M., López H. Experiences and perceptions of people with celiac disease, food allergies and food intolerance when dining out. *Front Nutr*. 2024;11:1321360. DOI: 10.3389/fnut.2024.1321360
38. Falcomer A.L., Pratesi C.B., Nakano E.Y., Chaves C., Rostami-Nejad M., Guennouni M., et al. From struggle to strength: A multicentric study on how public policies for celiac disease transform lives. *Nutrients*. 2024;16(17):2855. DOI: 10.3390/nu16172855

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Долиншек Ерней — доктор медицинских наук, руководитель отделения детской гастроэнтерологии Университетского клинического центра, Университет Марибора.
Контактная информация: Jernej.DOLINSEK@ukc-mb.si;
2000, г. Марибор, Сломшкова площадь, 15, Словения.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-5592>

Шрайнер Евгения Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет»; старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН.
Контактная информация: shrayner_ev@cnmt.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2, ФГАОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.
Контактная информация: nalyotov-a@mail.ru;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Бораева Татьяна Темирболатовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней № 1, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 23510krok@mail.ru;
362025, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9973-2293>

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Jernej Dolinšek — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Gastroenterology Unit of the University Medical Center, University of Maribor.
Contact information: Jernej.DOLINSEK@ukc-mb.si;
2000, Maribor Slomškov trg., 15, Slovenia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-5592>

Evgeniya V. Shrainer — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University; Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS.
Contact information: shrayner_ev@cnmt.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

Andrew V. Nalyotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University; Chief Freelance Pediatric Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic.
Contact information: nalyotov-a@mail.ru;
283003, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Tatyana T. Boraeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases No. 1, North Ossetian State Medical Academy.
Contact information: 23510krok@mail.ru;
362025, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9973-2293>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Яблокова Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Лошкова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, ФГАОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: loshkova@rambler.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Климов Леонид Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГАОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: klimov_leo@mail.ru;
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Камалова Аэлита Асхатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aelitakamalova@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Завражная Кристина Дмитриевна — педиатр-гастроэнтеролог, аспирант, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».
Контактная информация: kristina_zavrazhnaya@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Ekaterina A. Yablokova — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; Associate Professor of the N.F. Filatov Clinical Institute of Pediatric Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Elena V. Loshkova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Siberian State Medical University; Leading Researcher, N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.
Contact information: loshkova@rambler.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Leonid Ya. Klimov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University.
Contact information: klimov_leo@mail.ru;
355017, Stavropol, Mira str., 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Aelita A. Kamalova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University.
Contact information: aelitakamalova@gmail.com;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Kristina D. Zavrazhnaya — Gastroenterologist, Postgraduate, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region.
Contact information: kristina_zavrazhnaya@mail.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 15.01.2026 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 15.01.2026 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026



Modern Approaches and Results of Comprehensive Assessment of Life Quality in Celiac Disease: Problems and Solutions

Anatoly I. Khavkin^{1,2*}, Jernej Dolinšek³, Evgeniya V. Shrainer^{4,5}, Andrew V. Nalyotov⁶, Tatyana T. Boraeva⁷, Ekaterina A. Yablokova^{1,8}, Elena V. Loshkova^{9,10}, Leonid Ya. Klimov¹¹, Aelita A. Kamalova¹², Kristina D. Zavrazhnaya¹

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ University of Maribor, Maribor, Slovenia

⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

⁶ Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation

⁷ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

⁸ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹⁰ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

¹¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

¹² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Introduction. Celiac disease is a chronic autoimmune disease requiring a lifelong gluten-free diet. Despite the effectiveness of the diet in controlling symptoms, patients' quality of life remains at risk due to limitations in social, emotional, and gastronomic spheres.

Aim: to analyze current approaches to assessing the quality of life of patients with celiac disease in order to optimise strategies for providing care to this category of patients.

Key points. Current research emphasizes the importance of not only clinical control, but also of psychosocial support for patients. This review describes validated tools for assessing life quality in patients with celiac disease, highlighting the differential impact of the disease on children and adults, the specifics of adherence to and perceptions of a gluten-free diet, and regional and cultural differences in access to support and gluten-free products. An unfavorable psychological state can reduce adherence to a gluten-free diet, creating a vicious cycle. A comparison with other chronic diseases showed that with strict adherence to a gluten-free diet, celiac disease may have a lesser impact on quality of life.

Conclusion. Optimizing quality of life requires a multidisciplinary approach — from cultural adaptation of life quality scales to psychological and social support for these patients and normalizing nutrition outside the home.

Keywords: celiac disease, quality of life, gluten-free diet, questionnaires

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Dolinšek J., Shrainer E.V., Nalyotov A.V., Boraeva T.T., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Kamalova A.A., Klimov L.Ya., Zavrazhnaya K.D. Modern Approaches and Results of Comprehensive Assessment of Life Quality in Celiac Disease: Problems and Solutions. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):25–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-25-35>

Современные подходы и результаты комплексной оценки качества жизни при целиакии: проблемы и пути решения

А.И. Хавкин^{1,2*}, Е. Долиншек³, Е.В. Шрайнер^{4,5}, А.В. Налетов⁶, Т.Т. Бораева⁷, Е.А. Яблокова^{1,8}, Е.В. Лошкова^{9,10}, Л.Я. Климов¹¹, А.А. Камалова¹², К.Д. Завражная¹

¹ ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

³ Мариборский университет, Марибор, Республика Словения

⁴ ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, Российская Федерация

⁸ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

¹⁰ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Республика Татарстан

Введение. Целиакия — хроническое аутоиммунное заболевание, требующее пожизненного соблюдения безглютеновой диеты. Несмотря на эффективность диеты в контроле симптомов, качество жизни пациентов остается под угрозой из-за ограничений в социальной, эмоциональной и гастрономической сферах.

Цель: провести анализ современных подходов оценки качества жизни пациентов с целиакией для оптимизации стратегий оказания помощи данной категории больных.

Основные положения. Современные исследования подчеркивают значимость не только клинического контроля, но и психосоциальной поддержки больных. В обзоре дана характеристика валидированных инструментов оценки качества жизни пациента при целиакии, представлено дифференцированное влияние заболевания на детей и взрослых, особенности соблюдения безглютеновой диеты и ее восприятие, а также региональные и культурные различия в доступе к поддержке и безглютеновым продуктам. Неблагоприятное психологическое состояние может снижать приверженность безглютеновой диете, формируя порочный круг. Сравнение с другими хроническими заболеваниями показало, что при строгом соблюдении безглютеновой диеты целиакия может иметь меньшее влияние на качество жизни.

Заключение. Для оптимизации качества жизни необходим междисциплинарный подход — от культурной адаптации шкал качества жизни до психологической и социальной поддержки таких пациентов и нормализации питания вне дома.

Ключевые слова: целиакия, качество жизни, безглютеновая диета, опросники

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Долиншек Е., Шрайнер Е.В., Налетов А.В., Бораева Т.Т., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Климов Л.Я., Камалова А.А., Завражная К.Д. Современные подходы и результаты комплексной оценки качества жизни при целиакии: проблемы и пути решения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):25–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-25-35>

Introduction

Celiac disease is an immune-mediated disorder resulting from gluten ingestion in genetically predisposed individuals and characterized by inflammatory lesions of the small intestine due to a T cell-mediated immune response [1]. To date, the only effective treatment method for celiac disease is a strict lifelong gluten-free diet (GFD). Currently, quality of life (QoL) is considered an important integrative indicator of the health status of patients with chronic diseases, reflecting physical well-being, psychosocial condition, and the ability to effectively engage in daily activities [1–3]. The emphasis on QoL research in celiac disease in the most recent publications reflects a growing recognition that, beyond symptom elimination, improving patients' subjective well-being is crucial [4–6].

The aim of the review — to assess the impact of celiac disease and adherence to a gluten-free diet on the quality of life of patients across different age groups, highlighting regional and cultural distinctions in the availability of gluten-free products, using validated questionnaires in both English and Russian.

Quality of life assessment tools

The improvement of methods for assessing perceived health-related QoL (HRQoL) in patients with celiac disease has been an important research focus in recent years. Celiac-specific QoL scales reflect the impact of disease symptoms and GFD adherence on patients' physical and psycho-emotional state. According to the data from a systematic review by A.L. Falcomer et al., seven questionnaires were developed for QoL assessment in patients with celiac disease; the most commonly used were Celiac Disease Questionnaire (CDQ) and Celiac Disease Specific Quality of Life (CDQL), appearing in 21 and 17 out of the 43 analysed studies, respectively. CDQ focuses more on assessing physical and mental health symptoms related to the disease, whereas CDQL emphasizes emotional consequences of lifelong GFD adherence [4].

QoL in children and adolescents suffering from chronic pathology is most often measured with the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). This generic pediatric questionnaire covers physical, emotional, social aspects, and school functioning.

Also, there are special scales like CDDUX (Celiac Disease Dutch questionnaire) is a disease-specific HRQoL tool for children and adolescents (8–18 years) with celiac disease and their parents. It evaluates daily life impacts through three domains: Diet, Communication, and Living with celiac disease, using a five-point Likert face scale, and it covers 12 items: 6 — on “Diet” (compliance, restrictions); 3 — on “Communication” (explaining the disease); 3 — on “Having celiac disease” (feelings about gluten). Other tools include modular versions (CeliacQ-7/27) and the European systems — CDAQ (Celiac Disease Assessment Questionnaire) and CDQL — for cross-age assessment [1, 4].

Recently, one more special questionnaire was developed by S. Coburn et al. for children with celiac disease — Celiac Disease Life Inventory of Family Experiences (CDLIFE). The questionnaire provides an overview of the QoL of children aged 2–18, encompassing important aspects of physical and psychological well-being. The authors note that CDLIFE can help identify families who may require psychological support [7].

CDQ is a 28-item questionnaire for adults with celiac disease. It is organised into four subscales: emotional problems, social problems, diseases/worries and gastrointestinal symptoms. Each item is rated on a seven-point “always to never” scale, the final CDQ score ranges from 0 to 196 (each subscale score ranges from 0 to 49), with higher scores reflecting a better QoL. The reliability of the scale was confirmed ($\alpha = 0.80–0.91$). CDQ was initially designed and validated in German, and has since been translated and culturally adapted for use in many countries (Italy, Portugal, Spain, Turkey, Brazil, Poland, Argentina, etc.) [4, 8].

CD-QOL (Celiac Disease Quality of Life) is a 20-item questionnaire for adult patients consisting of four subscales: limitations, dysphoria (distress related to diet adherence), health concerns and inadequate treatment [4, 9]. Subscale scores are summed up, and the higher the final score, the better the QoL. The authors indicate high internal consistency of CD-QOL ($\alpha > 0.70$) [10]. CD-QOL highlights emotional and social difficulties associated with long-term adherence to GFD and shows comparatively less focus on physical symptoms. The English version of the scale was adapted into many other languages (Italian, Spanish, Portuguese, Turkish, Iranian, Dutch, etc.) [1, 4].

PedsQL is a multifactor general QoL questionnaire for children and adolescents (from 2 to 18 years old) [11]. The general version of PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales includes 23 items and 4 multidimensional scales: physical functioning, emotional functioning, social functioning and

school functioning. There are forms for children of different age groups, as well as a version for parents. The reliability of the questionnaire is high ($\alpha \approx 0.88–0.90$ for the general scale). PedsQL demonstrates sensitivity to temporary changes of the QoL. The questionnaire was translated into dozens of languages (including Russian) [12]. In studies, PedsQL serves as a basic tool for assessing the general QoL in children with celiac disease.

Reliability factors of CeliacQ-27/7 (27- and 7-item questionnaires created in the Netherlands) and CDAQ (British scale) are satisfactory ($\alpha > 0.8$), but they are less common at the moment, and have not yet gained wide international acceptance. An international CDQL has been developed for patients of all age groups (44 items, 10 subscales), but it has not yet been adapted to other languages [1, 4].

Choosing a scale: age, disease stage, research objectives

When choosing a QoL assessment tool, it is important to take into account the age of the patient and the characteristics of the disease progression, including the presence and severity of gastrointestinal symptoms, psychological problems, GFD adherence (Table). For children and adolescents, PedsQL or special questionnaires (CDDUX for patients aged 8 to 18, etc.) are usually preferred, whereas CDQ and CD-QOL are used for adults [11, 13, 14].

It is advisable to combine general questionnaires with special ones in order to assess visible improvements after therapeutic interventions or diet correction [16]. Thus, it was found that after 10 years on a GFD, the patients' QoL score remained consistently high, according to the PedsQL questionnaire, whereas the specific CDDUX scale showed sensitive changes in particular domains (emotional and physical) [14].

Cultural adaptation of scales

Validation and cultural adaptation of scales is important for correct interpretation of the questionnaire items. When comparing the results across countries, culturally adapted questionnaire versions should be used. For example, CDQ and CD-QOL were adapted in many countries, which ensures data comparability. PedsQL was initially developed for a multilingual environment, and it has a vast pool of translations (the Russian version is also available). Considering the difference in approaches to the gluten-free policy and disease perception in different cultures, equivalence of the translated versions must be verified. High-quality adaptation (bidirectional translation, examination

Table. Comparison of the basic characteristics

Scale	Target age group	Domains (subscales)	Number of items	Reliability (α)	Translations and adaptations	Source
CDQ	Adults	Emotional problems Social problems Disease/anxiety Gastrointestinal symptoms	28	0.80–0.91	German original; adapted to different languages	[1, 4]
CD-QOL	Adults	Limitations Dysphoria Health concerns Inadequate treatment	20	–0.70	English original; adapted to different languages	[1, 4, 10]
PedsQL	Children aged 2 to 18 (self-report and parent's report)	Physical Emotional Social School functioning	23	0.80–0.90	Multi-language (including Russian)	[12, 15]
CDDUX	Children aged 8 to 18	Communication Diet Health concerns	12	>0.70	Dutch original; adapted to Spanish and other languages	[7]
Other: CeliacQ-27/7, CDAQ, CDQL etc.	–	Social status, support	–	–	Partially adapted, used in some studies	[4]

Note: CDQ – Celiac Disease Questionnaire; CD-QOL – Celiac Disease Quality of Life; PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory; CDDUX – Celiac Disease Dutch questionnaire; CeliacQ-27/7 – Celiac Disease Questionnaire for 27/7 Questions; CDAQ – Celiac Disease Assessment Questionnaire; CDQL – Celiac Disease Specific Quality of Life.

of an experimental group) is needed for a reliable cross-cultural comparison [1, 4].

Psychosocial aspects and emotional state

Apart from physical symptoms, QoL in celiac disease is seriously impacted by psychosocial aspects. Even while on a GFD, patients often feel anxiety, stress, and a sense of social isolation due to the need for constant diet monitoring. Studies indicate that individuals with celiac disease have a higher prevalence of depression and anxiety disorders relative to the general population, and psychological distress has a negative effect on QoL scores. It was found that the QoL of adult celiac patients is closely connected with the level of psychological well-being, disease perception, coping strategies, and the attitude to GFD. These factors are interrelated and can affect QoL both directly (through deterioration of emotional state) and indirectly – through reduced adherence to the diet [17]. Indeed, it was shown that the subjective difficulty of dietary adherence has a greater impact on patients' QoL than the objective fact of infrequent diet non-compliance [18].

A study by A. Belpinar et al. included 98 children with celiac disease (mean age 12 years old), who underwent examination in 2021–2022. It was found that patients with celiac disease had

higher anxiety and depression scores and lower QoL scores compared to healthy children. Notably, the anxiety level was negatively correlated with the QoL score. The authors come to the conclusion that children with celiac disease experience a high level of depression and anxiety along with the problems of physical functioning and psychosocial well-being, which has a negative impact on their QoL [19].

Thus, patients who strictly adhere to GFD but experience constant stress and inconvenience in this respect, demonstrate a lower QoL. In other words, GFD adherence and the absence of effective psychological adaptation strategies can lead to the emergence of anxiety, chronic stress and depression. To a certain extent, this process is modulated by cultural and regional differences: food traditions, provision of gluten-free products, government programs, social support and integration in organizations that bring patients together.

Social activity and dietary treatment

In children, a strict GFD often results in certain difficulties at school and in the family. Adolescents may be particularly distressed by these restrictions when they face misunderstanding from their peers and social pressure. Similarly, adults too have difficulties with eating out – dining in

public places, travelling, and visiting friends require thorough planning, which can cause stress and result in social disadaptation.

For the most part, adult celiac patients and parents of children with celiac disease emphasize the importance of psychological support. It was noted in pediatric population that even with strict GFD adherence, the QoL in celiac patients remains moderately reduced. For example, in a 2025 observational study by A. Rozensztrauch et al., the average total QoL score of children with celiac disease amounted to 69 out of 100, according to PedsQL 4.0. Significant difficulties arise in the social sphere: 43 % of families reported that the child felt isolated at family events because of the diet, and 48 % had difficulties related to school meals. The study showed that factors related to schooling have a major effect on physical condition and overall QoL, while their impact on emotional, social and educational aspects is comparatively lower. The effect of celiac disease on QoL in children increases with age — in adolescents, social life and schooling are more affected (probably, due to increased demands, peer pressure, etc.) [15].

The work by I.N. Zakharova et al. analyses medical and social factors that influence accessibility and GFD adherence. The study enrolled 200 families raising children with celiac disease and residing in the south of the Russian Federation. Difficulties related to diet adherence were identified in 87 % of the families, 75 % had to refuse to travel with the children, 56% had no opportunities of eating out at restaurants or cafés, 90 % pointed out difficulties in obtaining gluten-free products. It was found that strict GFD adherence is much less frequently observed in school-age children than in preschoolers. High cost of gluten-free products is among the reasons for conscious diet violation. Notably, strict adherence to GFD in children suffering from celiac disease is associated with the development of aggression, irritability, high anxiety level and even depression. The main problems of families raising a child with celiac disease include psychosocial maladjustment of the patient, limited financial capabilities for purchasing gluten-free products, as well as restructuring of the dietary regimen as a whole. The authors concluded that psychological work with patients affected by celiac disease and their families will be beneficial both for the process of the patient's adaptation to the disease and treatment effectiveness [5].

Nevertheless, the availability of gluten free products has increased considerably in the last few years in developed countries (Russian Federation, Europe, North America, Australia, and New

Zealand), which makes GFD adherence slightly easier [1, 6]. Differences in the QoL may also depend on food culture: thus, diet adherence can be perceived as easier in regions where traditional cuisine is less dependent on wheat, whereas in countries with a predominance of bakery products patients experience more severe limitations. For example, rice is the basic grain product in East Asian countries, therefore, wheat exclusion may be perceived as less dramatic than in countries where bread and gluten-containing products are staple foods.

Contemporary studies often reveal unexpected factors influencing QoL. Thus, excessive vigilance regarding diet may degrade a patient's quality of life. In a recent study from 2024, over half of adults with celiac disease (58 %) eliminated not only gluten from their diet but also some other products, on their own accord and without medical indications in fear of adverse reactions. QoL in this group of patients turned out to be significantly lower as compared to patients who had restricted only gluten intake (57 and 70 points, respectively). Notably, excessive dietary restrictions lead to increased incidence of depression [20, 21]. The obtained data highlight the need to balance strict GFD adherence with avoiding excessive dietary restrictions related to other product groups.

The results of the study revealed emotional, cognitive and behavioral difficulties faced by children in a school setting in the process of adapting to celiac disease and adherence to a strict GFD [22]. When studying nutrition specifics of children with type 1 diabetes mellitus (DM1) and celiac disease it was shown that the existing practice of food distribution at schools negatively affects physical and mental health of these patients [23]. The authors come to the conclusion that effective treatment of celiac disease and DM1 relies on parent-teacher cooperation to ensure comprehensive support for these children and their adaptation to school environment [23].

Strict adherence to GFD may have a considerable effect on the intake of some nutrients in children with celiac disease. The study by E.F. Aktaş et al. showed that celiac disease influences not only physical health but also social and emotional well-being, as well as academic and career aspirations. Social support was the decisive factor in psychological adaptation of patients, whereas discrimination, difficulties accessing gluten-free foods, and lack of general public awareness presented a significant obstacle to adaptation of such children. The authors point out that rehabilitation specialists should support adolescents with celiac disease by developing self-help and mutual aid strategies, as well as helping them resolve disease-related psychosocial difficulties [24].

Contemporary data also indicate that a series of problems continue to persist in spite of a long-term strict GFD. A 2025 study conducted in Germany has shown that with a high level of diet adherence (89 % of respondents strictly adhered to GFD) patients still face constant life's challenges, mainly in eating out situations — going to restaurants, meals at work, travelling. These problems may continue even years after the diagnosis. The first months after the diagnosis are marked by the greatest negative impact and stress caused by the need to change one's lifestyle. Over time, many patients learn to better cope with the emotional and everyday aspects of the disease, but some problems (for example, the feeling of restriction in daily life) do not disappear entirely. Authors highlight that comprehensive assistance is required to improve the QoL: patient training in self-management skills, working with a psychologist in the first year after diagnosis, as well as informing catering staff about the needs of such patients [25].

Prospective studies revealed that one or two years after being diagnosed and starting the diet, there is not only an improvement in patients' somatic parameters but also a decrease in anxiety and depression levels. However, not all patients show improvement in their emotional state. Primarily, mood improvement is obvious in patients with classic symptoms, who feel relief due to the disappearance of ailments, whereas changes in anxiety level are usually less apparent in asymptomatic patients [18]. On the whole, qualitative studies report that adults with celiac disease are often faced with "constant risk": they feel that their life has lost spontaneity, their attitude to food has changed, and that they need a "new identity" as a person with a chronic disease [26]. Children, on the other hand, especially little ones, may feel maladjusted among peers to a lesser extent, but social pressure increases as they grow. With age (in adolescence), a slight decrease in QoL parameters is observed in children with celiac disease, particularly in social and school domains. This decline is associated with increased academic workload and a stronger desire to fit in with their peers [1, 4]. Thus, both children and adults with celiac disease need not only medical supervision but also psychosocial support in order to maintain optimum QoL.

Comparing the quality of life in people with celiac disease to that in individuals with other chronic diseases

A comparison of QoL between patients with celiac disease and those with other chronic diseases helps to elucidate the specific impact of GFD and

the symptoms of celiac disease. QoL studies comparing patients with both celiac disease and type 1 diabetes mellitus to those with DM1 alone established that, provided there is adherence to GFD, overall QoL is practically no different from that of patients with type 1 diabetes mellitus alone. Celiac disease itself does not reduce QoL; however, adolescents with both DM1 and celiac disease who do not strictly adhere to GFD, exhibit significantly lower QoL scores compared to peers with DM1 alone. A similar trend was observed in families: parents of children who have difficulties adhering to the diet, report lower assessments of QoL. Essentially, the burden of GFD adherence is the primary factor contributing to QoL deterioration in these patients, rather than the presence of dual diagnosis. In the event of co-occurrence of DM1 and celiac disease, psychological support should focus on helping patients adhere to dietary recommendations, as difficulties in adhering to GFD not only increase the risks of complications but also directly reduce the QoL of affected children and their families [27].

When compared to other chronic gastrointestinal diseases, it was found that celiac disease does not always lead to a considerably reduced QoL; in many cases it is better tolerated than inflammatory bowel diseases. Thus, a recent study by R.E. Matran et al. compared food-related quality of life in children with celiac disease aged 7 to 18 with that of patients with inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease and ulcerative colitis. QoL was assessed by means of the FR-QoL-29 (Food-related Quality of Life) questionnaire. It was established that children with CD had greater problems related to QoL; their average score was 64 (out of 100), which was statistically significantly lower ($p < 0,05$) than the 79 points observed in children with celiac disease. The average score of patients with UC was approximately 70 and did differ significantly from that of patients with CD. Thus, children with celiac disease felt better than children with inflammatory bowel diseases in terms of nutrition and social interaction. In the authors' opinion, in spite of lifelong restrictions, in recent years celiac disease has become more "manageable" — strict adherence to GFD leads to stabilization of the condition, and the growing accessibility of gluten-free products has made patients' lives easier [28]. On the contrary, in the case of ulcerative colitis, dietary recommendations are not so clear, the course of the disease is less predictable in the context of diet modification [29–32]. This suggests that the impact of ulcerative colitis on QoL perception is higher than the burden of celiac disease when the latter is well-managed with GFD [33].

Nevertheless, it should be noted that the situation changes in case of dietary noncompliance — QoL is dramatically lower in untreated celiac disease.

Patients with food allergy also face similar challenges affecting their QoL [34–36]. As research shows, people with severe food allergy are often poorly informed about their condition, experience constant anxiety concerning possible reactions, and consequently, their social functioning and QoL are much worse. The fear of a sudden dangerous reaction in case of food allergy is often stronger than in celiac disease, which impacts psychological well-being. Interestingly, a recent comparison of eating out experiences between patients with celiac disease and those with food allergy has revealed that both groups face similar challenges (uncertainty related to food safety, the need to explain one's status to the personnel). However, patients with celiac disease more frequently reported severe reactions after eating out. This is probably because traces of gluten in food are hard to recognize and often result from cross-contamination, whereas people with food allergy (for example, allergy to nuts or milk) and catering personnel are generally more aware of classic allergens. On the whole, the study has found that the modern catering sector is still unable to fully meet the needs of patients with either food allergy or celiac disease — a significant proportion of these individuals regularly experience dietary non-compliance when eating out, through no fault of their own [37].

Thus, chronic diseases overlap in many respects in their impact on lifestyle: the need for constant dietary awareness and restrictions can degrade psychological and social well-being. At the same time, the need for a strict GFD is a unique challenge of celiac disease, with no therapeutic “indulgences” possible. This allows parallels to be drawn with DM1 (insulin therapy) and makes celiac disease distinctly different from many other conditions.

Cultural and regional differences in quality of life in celiac disease

International data clearly demonstrate that the QoL of patients with celiac disease strongly depends on the socio-cultural environment, accessibility of gluten-free products, and the support system. Comparative analysis published in 2024 included around 4000 patients from 12 countries and contrasted their QoL scores with governmental policies regarding celiac disease [38]. Marked regional differences were detected: overall, the countries of Europe and Oceania have more developed programs to assist people with celiac disease and consequently report higher QoL scores, whereas Asia, Africa, and several Middle Eastern countries provide less

robust support, resulting in lower QoL among patients. For example, countries such as Italy and the United Kingdom are notable for having some of the world's highest QoL scores for patients with celiac disease, whereas QoL scores in Iran and Morocco rank among the lowest. This difference is directly related to the level of governmental support. Thus, in Italy and the UK, programs providing patients with gluten-free products have long been in place. For instance, in Italy, additional support measures for people with celiac disease were associated with an increase in the mean QoL score from 155 to 159 (out of the possible 196) between 2011 and 2013, and in France, the score increased from 139 in 2014 to 151 in 2022. Conversely, in countries with limited support, such as Brazil, the mean QoL score even decreased slightly between 2018 and 2021. In Iran and several African countries, benefits and guarantees for people with celiac disease were practically non-existent until quite recently, resulting in a reduction in QoL. This confirms direct link between patients' subjective well-being and the external conditions created by society to support their lifestyle [1, 38].

The key factors impacting QoL in celiac disease across various countries primarily include accessibility and cost of gluten-free products, healthcare system and social support, as well as cultural food traditions. Where gluten-free products are easy to find, and their provision to patients is fully or partially financed by the state, life becomes easier for patients. Conversely, in regions where wheat and other gluten-containing grains form the dietary staple, and special gluten-free products are hard to access, patients feel significantly more restricted. Many states directly subsidize the purchase of gluten-free foods. For example, in Italy, Spain and Argentina, monthly financial compensations are provided to adults with celiac disease by law, to cover high food-related expenses. In Slovenia, children are getting monthly allowance, and parents of children with celiac disease are entitled to tax deduction. In Finland, Norway, and Sweden monthly allowance is in place. In Croatia, they get monthly vouchers. The same is true in Serbia. In the UK, for instance, some of the basic gluten-free products (such as bread, pasta etc.) may be provided to patients on prescription through the National Health Service. In Portugal and Australia, tax deduction mechanism has been implemented to help people with celiac disease recover part of their expenses on GFD. Such measures guarantee the basic food security of patients and enable them to adhere to GFD without threatening the family budget, which considerably reduces

the financial burden of the disease and has a positive effect on QoL [38].

Active patient support and education

In countries where patient associations promote public awareness of celiac disease, individuals with the condition tend to feel more confident and supported. For example, in Canada, the USA, and most European countries, non-profit organizations educate newly diagnosed patients, arrange cooking workshops, and publish lists of safe products. This kind of support helps reduce anxiety and the feeling of isolation in patients. Studies demonstrate that over time, as patients adapt to living with celiac disease and participate in the community, their psychological well-being improves; a small growth in QoL scores is observed annually. It is associated with the fact that people get used to the regimen, learn to cook and choose food, and also receive support from other patients [1, 40]. Europe and North America have seen considerable positive developments in the last decade: gluten-free foods are now abundant in supermarkets, many restaurants include gluten-free dishes on their menus, which contributes to the integration of people with celiac disease into ordinary life. In turn, in several Asian countries (as in the Middle East) the problem of celiac disease is aggravated by low awareness among physicians and the public: late diagnosis is common, and the concept of GFD is not widespread. Patients may encounter lack of understanding from others, which drastically reduces their social activity.

Conclusion

The results of the presented studies show that celiac disease is no longer a 'rare condition affecting only a few individuals, but has become a noticeable public health concern worldwide. Developing support strategies that account for cultural and regional specifics is likely to enhance adherence to strict GFD and enable patients to maintain a fulfilling and active life in spite of their diagnosis. In the clinical assessment of QoL for patients with celiac disease, age, disease stage, and sociocultural context should be taken into consideration. Apart from physical symptoms, QoL in celiac disease is seriously impacted by psychosocial aspects. Even while on a GFD, patients often feel anxiety, stress, and a sense of social isolation due to the need for constant food monitoring. Studies indicate that individuals with celiac disease have higher prevalence of depression and anxiety disorders relative to the general population, and psychological distress directly diminishes QoL scores. The ease of diet adherence, along with financial and psychological support, enhances patients' QoL, which, in turn, brings it close to that of healthy individuals. The use of validated scales (e. g., CDQ and CD-QOL) helps to identify more precisely psycho-emotional aspects requiring interdisciplinary intervention. Enhancing the support system — from legislation to educational programs — is viewed by scientists as a powerful mechanism for improving QoL in patients with celiac disease.

References / Литература

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Павловская Е.В., Яблокова Е.А., Курьянинова В.А., Султанова А.Н. и др. Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):157–61. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Pavlovskaya E.V., Yablokova E.A., Kur'yaninova V.A., Sultanova A.N., et al. Quality of life of patients with celiac disease on gluten-free diet: Narrative review. *Current Pediatrics*. 2025;24(3):157–61. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v24i3.2923
2. Кочнева Л.Д. Качество жизни детей и подростков с целиакией в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты: автореф. дис. канд. мед. наук. Ставрополь; 2021. [Kochneva L.D. Quality of life of children and adolescents with celiac disease in the acute period and in a gluten-free diet: Abstract of the Dissertation of Cand. Sci. (Med.). Stavropol; 2021. (In Russ.)].
3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Марченко Н.А., Мацынин А.Н. и др. Целиакия и расстройства пищевого поведения — двунаправленная взаимосвязь заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):135–40. [Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Nalyotov A.V., Kondratyeva E.I., Marchenko N.A., Matsynin A.N., et al. Celiac disease and eating disorders are a bidirectional relationship of diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2025;22(2):135–40. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v22i2.2882
4. Falcomer A.L., de Lima B.R., Farage P., Fabris S., Ritter R., Raposo A., et al. Enhancing life with celiac disease: Unveiling effective tools for assessing health-related quality of life. *Front Immunol*. 2024;15:1396589. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1396589
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д., Гевандова М.Г., Курьянинова В.А., Стоян М.В. и др. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):57–64. [Zakharova I.N., Klimov L.J., Kochneva L.D., Gevandova M.G., Kur'yaninova V.A., Stoyan M.V., et al. Social aspects of adherence to gluten-free diet for children and adolescents with celiac disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):57–64. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64
6. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Романовская И.Э., Кондратьева Е.И., Налетов А.В., Бораева Т.Т. и др. Оценка качества питания детей с целиакией на основе анализа приверженности родителей к сертифицированным безглютеновым продуктам. *Вопросы диетологии*. 2025;15(2):52–60. [Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Romanovskaya I.E., Kondratyeva E.I., Nalyotov A.V., Borayeva T.T., et al. Evaluation of the nutritional quality of children with celiac disease based on the analysis of parents' adherence to certified gluten-free products. *Nutrition*. 2025;15(2):52–60. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2025-2-52-60

7. Coburn S., Trojanowski P.J., Vagadori J., Hinds P., Germone M., Liu E., et al. Development and validation of a pediatric celiac disease-specific quality of life measure. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(5):1116–26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003132
8. Chaves C., Raposo A., Zandonadi R.P., Nakano E.Y., Ramos F., Teixeira-Lemos E. Quality of life perception among Portuguese celiac patients: A cross-sectional study using the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Nutrients*. 2023;15(9):2051. DOI: 10.3390/nu15092051
9. Dochat C., Afari N., Arigo D. Psychometric validation of the Celiac Disease-specific Quality of Life survey (CD-QOL) in adults with celiac disease in the United States. *Qual Life Res*. 2023;32(8):2195–208. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03380-7>
10. Dorn S.D., Hernandez L., Minaya M.T., Morris C.B., Hu Y., Leserman J., et al. The development and validation of a new Coeliac Disease Quality of Life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(6):666–75. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x
11. Hackenbruch S.N., De Battista N.A., Grech S.G., Grima A.M. The impact on the quality of life among newly diagnosed children with coeliac disease in Malta: A child versus parent perspective. *Cureus*. 2024;16(12):e76133. DOI: 10.7759/cureus.76133
12. Berkalieva A., Kelly N.R., Fisher A., Hohmann S.F., Abul-Husn N.S., Greally J.M., et al. Physician and informal care use explained by the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in children with suspected genetic disorders. *Qual Life Res*. 2024;33(7):1997–2009. DOI: 10.1007/s11136-024-03677-1
13. Crocco M., Calvi A., Gandullia P., Malerba F., Mariani A., Di Profio S., et al. Assessing health-related quality of life in children with coeliac disease: The Italian version of CDDUX. *Nutrients*. 2021;13(2):485. DOI: 10.3390/nu13020485
14. Crocco M., Malerba F., Calvi A., Zampatti N., Gandullia P., Madeo A., et al. Health-related quality of life in children with coeliac disease and in their families: A long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(1):105–12. DOI: 10.1002/jpn3.12049
15. Rozensztrauch A., Mostyńska P. Quality of life in children with celiac disease: An observational study. *Nutrients*. 2025;17(6):1085. DOI: 10.3390/nu17061085
16. Баринова А.С., Налетов А.В. Влияние родительской приверженности к проводимому детям лечению хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни пациента. *Педиатр*. 2020;11(1):59–60. [Barinova A.S., Nalyotov A.V. The influence of parental compliance to treatment of chronic gastroduodenal pathology in children on patient's quality of life. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED11159-64
17. Möller S.P., Hayes B., Wilding H., Apputhurai P., Tye-Din J.A., Knowles S.R. Systematic review: Exploration of the impact of psychosocial factors on quality of life in adults living with coeliac disease. *J Psychosom Res*. 2021;147:110537. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110537
18. Canova C., Rosato I., Marsilio I., Valiante F., Zorretto V., Cataudella G., et al. Quality of life and psychological disorders in coeliac disease: A prospective multicentre study. *Nutrients*. 2021;13(9):3233. DOI: 10.3390/nu13093233
19. Belpinar A., Dağ Y.S., Arıcıoğlu Sülün A., Yayan E.H., Varol F.I. The effect of anxiety and depression levels of children with celiac disease on quality of life. *J Pediatr Nurs*. 2023;73:e260–5. DOI: 10.1016/j.pedn.2023.09.019
20. Lee A.R., Zybert P., Chen Z., Lebovits J., Wolf R.L., Lebowitz B., et al. Food avoidance beyond the gluten-free diet and the association with quality of life and eating attitudes and behaviors in adults with celiac disease. *Nutrients*. 2024;16(19):3411. DOI: 10.3390/nu16193411
21. Blodgett J.M., Lachance C.C., Stubbs B., Co M., Wu Y.T. A systematic review of the latent structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) amongst adolescents. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):197. DOI: 10.1186/s12888-021-03206-1
22. Sahin Ö.O., Tasdelen Y., Kutahyalıoğlu N.S., Guney E.U., Ozer K. School experiences in the disease management of children with celiac disease: A qualitative study. *Child Care Health Dev*. 2024;50:e70010. DOI: 10.1111/cch.70010
23. Khan A., Rani S., Verma A., Verma S., Singh V. Impact of food distribution practices on school children with coeliac disease and type 1 diabetes mellitus. *J Clin Sci Res*. 2025;14(1):68–9. DOI: 10.4103/jcsr.jcsr_126_24
24. Aktaş E.F., Ünlü Kaynakçı F.Z. The adolescent celiac experience: A holistic perspective on self-care among the “invisible” segment of society. *Disabil Rehabil*. 2025;47(23):6103–12. DOI: 10.1080/09638288.2025.2496352
25. Stroebele-Benschop N., Rau C.J., Dieze A., Bscheiden A. Life challenges and quality of life of people living with coeliac disease: Time of diagnosis matters. *J Hum Nutr Diet*. 2025;38(1):10.1111/jhn.13413. DOI: 10.1111/jhn.13413
26. Rose C., Law G.U., Howard R.A. The psychosocial experiences of adults diagnosed with coeliac disease: A qualitative evidence synthesis. *Qual Life Res*. 2024;33(1):1–16. DOI: 10.1007/s11136-023-03483-1
27. Franceschi R., Pertile R., Marigliano M., Mozzillo E., Maffei C. Maintaining a gluten-free diet is associated with quality of life in youths with type 1 diabetes and celiac disease. *Acta Diabetol*. 2024;61(8):987–95. DOI: 10.1007/s00592-024-02281-6
28. Matran R.E., Diaconu A.M., Iordache A.M., Pacurar D., Becheanu C.A. Food related quality of life in children with chronic gastrointestinal disorders: Comparative study between inflammatory bowel disease and celiac disease-reports from a Romanian center. *Nutrients*. 2024;17(1):51. DOI: 10.3390/nu17010051
29. Налетов А.В., Хавкин А.И., Марченко Н.А., Матцынина М.А. Оценка эффективности использования некоторых направлений диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2025;30(1):89–95. [Nalyotov A.V., Khavkin A.I., Marchenko N.A., Matsynina M.A. Evaluation of the effectiveness of certain dietary therapy in inflammatory bowel diseases (review). *Medical and Social Problems of the Family*. 2025;30(1):89–95. (In Russ.)].
30. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И., Марченко Н.А. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(1):51–62. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Shumilov P.V., Sitkin S.I., Marchenko N.A. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-1-51-62
31. Pueschel L., Hupa-Breier K., Wedemeyer H., Lenzen H., Wiestler M. Food-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: Translation and validation of the German version of FR-QoL-29. *Z Gastroenterol*. 2025;63(5):477–85. DOI: 10.1055/a-2542-6781
32. Oliveira R., Martins V., Teixeira L., Tavares de Sousa H., Roseira J. Food-related quality of life in inflammatory bowel disease: translation and validation of Food-related Quality of Life to the Portuguese Language (FR-QoL-29-Portuguese). *GE Port J Gastroenterol*. 2024;32(1):9–17. DOI: 10.1159/000539227
33. Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В., Иотова Ю.Ц., Богданова Е.А., Яблокова Е.А. и др. Анализ качества жизни пациентов с болезнью Крона на основе опросника SF-36. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;221(1):92–8. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Nalyotov A.V., Iotova Yu.T., Bogdanova E.A., Yablokova E.A., et al. Analysis quality of life of Crohn's disease patients based on the SF-36 questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1):92–8. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98

34. Zingone F., Bertin L., Maniero D., Palo M., Lorenzon G., Barberio B., et al. Myths and facts about food intolerance: A narrative review. *Nutrients*. 2023;15(23):4969. DOI: 10.3390/nu15234969
35. Gargano D., Appanna R., Santonicola A., De Bartolomeis F., Stellato C., Cianferoni A., et al. Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638. DOI: 10.3390/nu13051638
36. Chen Q., Li Z., Castro A., Tang S., Chen J., Huang C., et al. Psychometric properties of disease-specific Health-Related Quality of Life (HRQoL) instruments for food allergy and food intolerance: Protocol for a COSMIN-based systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(1):e053534. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053534
37. Figueroa-Gómez X., Oliveras-López M.J., Rodríguez Silva J.M., Poyanco M., López H. Experiences and perceptions of people with celiac disease, food allergies and food intolerance when dining out. *Front Nutr*. 2024;11:1321360. DOI: 10.3389/fnut.2024.1321360
38. Falcomer A.L., Pratesi C.B., Nakano E.Y., Chaves C., Rostami-Nejad M., Guemouni M., et al. From struggle to strength: A multicentric study on how public policies for celiac disease transform lives. *Nutrients*. 2024;16(17):2855. DOI: 10.3390/nu16172855

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Jernej Dolinšek — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Gastroenterology Unit of the University Medical Center, University of Maribor.
Contact information: Jernej.DOLINSEK@ukc-mb.si;
2000, Maribor Slomškov trg., 15, Slovenia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-5592>

Evgeniya V. Shrainer — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University; Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS.
Contact information: shrayner_ev@cnmt.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

Andrew V. Nalyotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University; Chief Freelance Pediatric Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic.
Contact information: nalyotov-a@mail.ru;
283003, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Tatyana T. Boraeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases No. 1, North Ossetian State Medical Academy.
Contact information: 23510krok@mail.ru;
362025, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9973-2293>

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Долиншек Ерней — доктор медицинских наук, руководитель отделения детской гастроэнтерологии Университетского клинического центра, Университет Марибора.
Контактная информация: Jernej.DOLINSEK@ukc-mb.si;
2000, г. Марибор, Сломшкова площадь, 15, Словения.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-5592>

Шрайнер Евгения Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет»; старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН.
Контактная информация: shrayner_ev@cnmt.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2, ФГАОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.
Контактная информация: nalyotov-a@mail.ru;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Бораева Татьяна Темирболатовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней № 1, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 23510krok@mail.ru;
362025, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9973-2293>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ekaterina A. Yablokova — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; Associate Professor of the N.F. Filatov Clinical Institute of Pediatric Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Elena V. Loshkova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Research Centre for Medical Genetics.
Contact information: loshkova@rambler.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Leonid Ya. Klimov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University.
Contact information: klimov_leo@mail.ru;
355017, Stavropol, Mira str., 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Aelita A. Kamalova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University.
Contact information: aelitakamalova@gmail.com;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Kristina D. Zavrazhnaya — Gastroenterologist, Postgraduate, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region.
Contact information: kristina_zavrazhnaya@mail.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Яблокова Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Лошкова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, ФГАОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: loshkova@rambler.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Климов Леонид Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГАОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: klimov_leo@mail.ru;
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Камалова Аэлита Асхатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aelitakamalova@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Завражная Кристина Дмитриевна — педиатр-гастроэнтеролог, аспирант, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».
Контактная информация: kristina_zavrazhnaya@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 15.01.2026 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 15.01.2026 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>
УДК 616.329-002:615.874.2



Эффективность элиминационных диет в лечении взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом

В.О. Кайбышева^{1,2,3*}, С.В. Тихонов⁴, Е.Д. Федоров^{1,3}, С.Г. Шаповальянц^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: изучить сравнительную эффективность элиминационных диет в лечении больных эозинофильным эзофагитом.

Материал и методы. Двадцати семи пациентам (1 женщина и 26 мужчин) в возрасте от 24 до 61 года с подтвержденным ранее диагнозом «эозинофильный эзофагит» (по данным эзофагогастродуоденоскопии с биопсией из пищевода: более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, $\times 400$) и не получавшим медикаментозную терапию после подписания информированного согласия была назначена диета в качестве основного и единственного метода лечения. Диета, основанная на данных аллергологического тестирования (определение специфических IgE к продуктам), легла в основу терапии у 3 пациентов, диета с исключением двух групп продуктов — у 17 пациентов, диета с исключением шести групп продуктов применялась для лечения 7 человек. Всем пациентам до начала лечения и через 12 недель диетотерапии проводилась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из пищевода (6 образцов из дистального и среднего/проксимального отделов) и патоморфологическим исследованием биоптатов, тестирование по опроснику для оценки выраженности дисфагии.

Результаты. Через 12 недель диетотерапии гистологическая ремиссия была достигнута у 3 из 7 (42,9 %) пациентов, применявших диету с исключением шести групп продуктов, у 7 из 17 (41,2 %) пациентов, исключивших две группы продуктов, и у 1 из 3 (33,3 %) пациентов на фоне диеты, основанной на данных аллергологического тестирования (отличия статистически недостоверны). Полное разрешение дисфагии отмечено у 1 (33,3 %) пациента, использовавшего диету, основанную на данных аллерготестирования, у 8 из 14 (57,1 %) пациентов с дисфагией из группы диеты с исключением двух групп продуктов и у 3 из 5 (60 %) пациентов с дисфагией при исключении шести групп продуктов (отличия статистически недостоверны).

Выводы. Эффективность эмпирической диеты с исключением двух и шести групп продуктов сопоставима, позволяет достичь гистологической ремиссии у 41,2–42,9 % пациентов с эозинофильным эзофагитом.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, лечение, диета, элиминационная диета, эмпирическая диета с исключением двух и шести групп продуктов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Тихонов С.В., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Эффективность элиминационных диет в лечении взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):36–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>

Efficacy of Elimination Diets in the Treatment of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis

Valeria O. Kaybysheva^{1,2,3*}, Sergey V. Tikhonov⁴, Evgeny D. Fedorov^{1,3}, Sergey G. Shapovalianc^{1,3}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Aim: to assess the efficacy of dietary treatment regimens in eosinophilic esophagitis patients.

Materials and methods. Twenty-seven patients (1 woman and 26 men) aged 24 to 61 years with a previously confirmed diagnosis of eosinophilic esophagitis (according to esophagogastroduodenoscopy with esophageal biopsy: > 15 eosinophils per high-power field, $\times 400$) off therapy were instructed on dietary exclusions as the only treatment method. Three patients were placed on a targeted diet based on allergy testing; 17 patients followed a two-food elimination diet; and 7 patients followed a six-food elimination diet. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with esophageal biopsy (6 specimens from the distal and middle/proximal portions) and histopathological examination of biopsy specimens, as well as questionnaire-based assessment of dysphagia severity before and after 12 weeks of dietary therapy.

Results. After 12 weeks of dietary therapy, histological remission was achieved in 3 of 7 (42.9 %) patients who followed the six-food elimination diet, in 7 of 17 (41.2 %) patients who followed two-food elimination diet, and in 1 of 3 (33.3 %) patients on a target diet (differences were not statistically significant). Complete resolution of dysphagia was observed in 1 (33.3 %) patient who followed a target diet, in 8 of 14 (57.1 %) patients with dysphagia in the two-food elimination diet group, and in 3 of 5 (60 %) patients with dysphagia on the six-food elimination diet (differences were not statistically significant).

Conclusions. The efficacy of two-food and six-food elimination diets is comparable and allows histological remission to be achieved in 41.2–42.9 % of patients with eosinophilic esophagitis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, treatment, diet, elimination diet, two-food elimination diet, six-food elimination diet

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kaybysheva V.O., Tikhonov S.V., Fedorov E.D., Shapovalianc S.G. Efficacy of Elimination Diets in the Treatment of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):36–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>

Введение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — воспалительное иммуноопосредованное (Т2-типа) заболевание пищевода с хроническим медленно-прогрессирующим течением, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (15 и более эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, $\times 400$), развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, эпизоды вклинивания пищи в пищевод, рвота проглоченной пищей и др.) [1–4].

Целями терапии ЭоЭ являются достижение клинической (купирование симптомов ЭоЭ, прежде всего дисфагии) и гистологической ремиссии (< 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$) заболевания [3, 4].

Согласно действующим консенсусным документам диета при ЭоЭ может использоваться в качестве терапии первой линии как самостоятельный метод лечения [3, 4]. Опубликованный в 2023 г. систематический обзор и метаанализ 34 исследований с участием 1762 человек с использованием различных диетических режимов подтвердил, что диетотерапия является эффективным методом лечения пациентов с ЭоЭ, с общим показателем достижения гистологической ремиссии 53,8–60 % [5]. Сочетание диеты и медикаментозной терапии не рекомендовано и может быть рассмотрено только при неэффективности медикаментозной терапии или диетотерапии [3, 4–7].

В лечении ЭоЭ используется несколько диетических режимов [2, 7]:

1) элементная диета, полностью исключающая из рациона любые продукты питания, кроме специальных аминокислотных смесей;

2) элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования конкретного индивида;

3) элиминационная диета с исключением наиболее часто встречающихся пищевых триггеров (эмпирическая диета).

В зависимости от масштаба ограничений эмпирическая диета классифицируется на диету с исключением шести групп продуктов (молочные продукты, глютен, яйца, соя, рыба/моллюски и орехи/бобовые), четырех групп продуктов (молочные продукты, глютен, яйца, соя), двух групп продуктов (молочные продукты и глютен или яйца), диеты с исключением только молочных продуктов.

Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Метаанализ, проведенный в 2014 г., показал превосходство элементной диеты над диетами, исключающими определенные продукты [8]. Столь высокая эффективность элементной диеты, к сожалению, сопряжена с целым рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов. Вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем треть взрослых отказываются от диеты в течение 4 недель. Наряду с этим необходимость полностью исключить из рациона привычную пищу вызывает значительный

моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию и в целом приводит к выраженному снижению качества жизни пациента. Элементарные диеты имеют ограниченную роль при ЭоЭ, они обладают высокой эффективностью, но низким уровнем соблюдения режима лечения и могут применяться для пациентов, не восприимчивых к другим видам лечения [1, 8].

Элиминационная диета составляется индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы, определение специфических IgE к продуктам) [9].

Несмотря на то что очень часто больные ЭоЭ страдают сопутствующими атопическими заболеваниями (астма, экзема, ринит, пищевая аллергия), ЭоЭ не является IgE-зависимым заболеванием, поэтому эффективность (достижение гистологической ремиссии) данного диетического режима крайне невысока и составляет 39,5–45,7 % [5, 7, 8].

В настоящее время считается нецелесообразным назначение элиминационной диеты для лечения ЭоЭ в связи с ее невысокой эффективностью, за исключением случаев необходимости коррекции пищевой аллергии, доказанной с помощью аллергологического тестирования (кожные тесты, выявление специфических IgE, провокационные тесты) [1, 3, 4].

Эмпирическая диета подразумевает исключение из рациона больных ЭоЭ продуктов с аллергенным потенциалом. Наиболее хорошо изучена диета с исключением шести групп продуктов (молоко животного происхождения, глютен, рыба/морепродукты, орехи, яйца, бобовые/соя). Согласно данным последних метаанализов, такая диета приводит к индукции гистологической ремиссии у 61,3–63,9 % пациентов независимо от их возраста [5, 8–12]. Диета с исключением четырех групп продуктов (молоко, глютен, яйца и соя) позволяет добиться гистологической ремиссии примерно у половины пациентов — 49,4–54,7 % [5, 8]. При применении эмпирической диеты с исключением двух групп продуктов частота гистологической ремиссии составляет 36,1–52,8 % [8].

Несмотря на большое разнообразие изученных и рекомендованных к применению при ЭоЭ диет, по сей день не существует четко разработанного алгоритма выбора того или иного диетического режима для каждого конкретного пациента. Широко дискутируется вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение одного или двух продуктов (молочные продукты и/или глютен и/или яйца) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у пациентов, не достигших гистологической ремиссии на фоне более либеральной диеты [5, 10–12].

Назначая диетотерапию как единственный метод лечения иммуновоспалительного заболевания пищевода, лечащий врач должен принимать

во внимание не только эффективность лечебного воздействия с точки зрения достижения гистологической ремиссии, но и возможность реализации пациентом наложенных строгих ограничений, доступность для него альтернативных источников белка, микронутриентов. При исключении шести групп продуктов из привычного рациона важно понимать, действительно ли столь строгая диета во многом превосходит по эффективности менее ограничительные варианты эмпирической диеты.

Целью исследования было изучить эффективность трех диетических режимов (элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования, эмпирическая диета с исключением двух или шести групп продуктов) в лечении больных эозинофильным эзофагитом, не получающих медикаментозную терапию.

Материалы и методы

В проспективное исследование по изучению эффективности диеты в лечении ЭоЭ за период 2017–2024 гг. были включены 27 пациентов (1 женщина в возрасте 61 года и 26 мужчин в возрасте 24–52 лет) с подтвержденным диагнозом «эозинофильный эзофагит», отказавшихся от медикаментозной терапии ЭоЭ и выбравших в качестве единственного метода лечения диетотерапию.

Установление диагноза базировалось на выявлении совокупности клинических симптомов заболевания (дисфагия, загрудинные боли, эпизоды вклинения пищи в пищевод, изжога и др.), данных эзофагогастродуоденоскопии и результатов патоморфологического исследования биоптатов из пищевода (эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода, субэпителиальный фиброз). Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служило выявление 15 и более (или ≥ 60 на 1 мм²) эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ хотя бы в одном из шести биоптатов [3, 4].

До начала лечения всем пациентам проводился сбор анамнеза (наличие эпизодов вклинения пищи в пищевод), оценка выраженности дисфагии с помощью опросника DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire) в течение 14 дней до начала терапии (Приложение), оценка показателей общего анализа крови (относительное содержание эозинофилов), расчет индекса массы тела. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась на аппарате Olympus GIF-H290EC (Япония) с графической эндоскопической изменений по шкале ERExFS (Endoscopic Reference Score: edema, rings, exudates, furrows, strictures) и забором биоптатов (не менее шести образцов) из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода с их последующим патоморфологическим анализом.

При включении пациентов в исследование с ними подробно обсуждались потенциальные преимущества и недостатки трех вариантов диет.

Пациенты самостоятельно выбирали приемлемый для них режим диетотерапии.

Три (11 %) пациента с лабораторно подтвержденной IgE-опосредованной пищевой аллергией выбрали вариант диетотерапии, основанный на результатах аллергологического тестирования. Все пациенты были предупреждены, что данный вид диетотерапии не рекомендован современными консенсусными документами к применению для лечения ЭоЭ в связи с их низкой эффективностью в отношении достижения гистологической и клинической ремиссии [3, 4]. Первый пациент исключил из рациона орехи, моллюски, цитрусовые; второй пациент отказался от томатов, краба, сои, меда, клубники; третий — от яичного белка, глютена и казеина (молоко).

Семнадцать (63 %) пациентов решили придерживаться эмпирической диеты с исключением из рациона продуктов, содержащих молочный белок и глютен, — the Two-Food Elimination Diet (2 FED). Свой выбор они объяснили тем, что диета с исключением молочного белка и глютен-содержащих продуктов видится им более реалистичной в плане возможности ее соблюдения. Семь из 27 (26 %) пациентов выразили готовность отказаться от шести групп продуктов (молоко, глютен, яйца, орехи/арахис, соя, рыба/морепродукты) — the Six-Food Elimination Diet (6 FED).

Результаты диетотерапии оценивались через 12 недель путем заполнения опросника DSQ в течение 14 дней в период с восьмью по двенадцатую неделю лечения, проведения эзофагогастро-дуоденоскопии со множественной биопсией из пищевода.

Главным критерием эффективности диеты считалось достижение гистологической ремиссии — снижение числа эозинофилов < 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении ×400 во всех биоптатах из пищевода. Повторное эндоскопическое и патоморфологическое исследование слизистой оболочки пищевода проводилось теми же специалистами и на том же эндоскопическом оборудовании.

Анализ полученных данных производился с помощью программного пакета Statistica v. 10. Учитывая малый объем выборки и ненормальное распределение, все количественные показатели в статье представлены в виде *Me* [LQ; HQ], где *Me* — медиана, LQ — нижний квартиль, HQ — верхний квартиль. При статистической обработке данных использовались методы непараметрической статистики — критерий Вилкоксона для парных связанных показателей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи таблиц сопряженности с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов, включенных в исследование, были мужского пола, страдали дисфагией, имели в анамнезе atopические заболевания, часть пациентов из группы 2 FED (47 %) и 6 FED (42,8 %) жаловались на изжогу (табл. 1). До начала лечения 1 из 3 (33,3 %) пациентов из группы элиминационной диеты, 5 из 7 (71,4 %) пациентов из группы 6 FED и 5 из 17 (29,4 %) пациентов из группы 2 FED сообщали об эпизодах вклинения пищи в пищевод в анамнезе. Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭоЭ на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

Через 12 недель диетотерапии полное разрешение дисфагии наблюдалось у 1 (33,3 %) пациента из группы элиминационной диеты, у 8 из 14 (57,1 %) пациентов с дисфагией из группы 2 FED и у 3 из 5 (60 %) пациентов с дисфагией из группы 6 FED. Отличия между группами пациентов при использовании двустороннего точного критерия Фишера статистически недостоверны (табл. 2). В течение 12 недель наблюдения эпизодов вклинения пищи в пищевод не было зафиксировано ни у одного пациента, независимо от типа диеты.

Абсолютное изменение баллов по опроснику DSQ относительно исходного уровня (скорректированное среднее значение) в группах пациентов,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования ($n = 3$)	2 FED ($n = 17$)	6 FED ($n = 7$)
Мужской пол, n (%)	3 (100 %)	16 (94 %)	7 (100 %)
Возраст	25–52	24–61	32–45
Атопические заболевания в анамнезе, n (%)	2 (66,6 %)	13 (76,5 %)	5 (71,4 %)
Дисфагия, n (%)	3 (100 %)	14 (82,4 %)	5 (71,4 %)
Эпизоды вклинения пищи в анамнезе, n (%)	1 (33,3 %)	5 (29,4 %)	5 (71,4 %)
Изжога, n (%)	0 %	8 (47 %)	3 (42,8 %)

Таблица 2. Результаты различных режимов диетотерапии (часть 1)

Показатели	Элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования (n = 3)		2 FED (n = 17)		6 FED (n = 7)		p*
	3 пациента с дисфагией		14 пациентов с дисфагией		5 пациентов с дисфагией		
Полное разрешение дисфагии у пациентов с жалобами на дисфагию	Да n = 1	Нет n = 2	Да n = 8	Нет n = 6	Да n = 3	Нет n = 2	> 0,05
Улучшение по шкале ERExFS (снижение минимум на 1 балл)	Да n = 1	Нет n = 2	Да n = 13	Нет n = 4	Да n = 6	Нет n = 1	> 0,05
Гистологическая ремиссия (<15 эозинофилов при увеличении ×400) во всех биоптатах	Да n = 1	Нет n = 2	Да n = 7	Нет n = 10	Да n = 3	Нет n = 4	> 0,05

Примечание: * — двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 3. Результаты различных режимов диетотерапии (часть 2)

Показатели	Элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования (n = 3)			2 FED (n = 17)			6 FED (n = 7)		
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*
Баллы ERExFS	6 [3; 7]	6 [0; 7]	—	5 [3; 10]	2 [0; 5]	0,0009	4 [3; 7]	0 [0; 1]	0,04
Число эозинофилов в биоптатах	76 [23; 83]	34 [12; 87]	—	53 [33; 67]	20 [11; 25]	0,0001	34 [29; 98]	18 [7; 21]	0,02

Примечание: * — критерий Вилкоксона.

получавших 6 FED, составило –19,24 балла, –23,14 балла в группе 2 FED и –13,54 балла в группе таргетной терапии. Таким образом, на фоне диетотерапии симптоматическое улучшение наблюдалось во всех группах, различий в частоте купирования дисфагии между группами 2 FED и 6 FED не обнаружено (57,1 % vs. 60 %).

Эндоскопические изменения у пациентов с ЭоЭ оценивались по шкале ERExFS и до начала терапии варьировали от 3 до 10 баллов. Через 12 недель лечения снижение баллов (хотя бы на 1 балл) по шкале ERExFS наблюдалось у 33,3 % в группе элиминационной диеты, у 76,5 % в группе 2 FED и у 85,7 % в группе 6 FED. В целом, по результатам лечения наблюдалось снижение средней оценки по шкале ERExFS во всех группах. При этом в группах 2 FED и 6 FED отмечалось статистически значимое снижение данных показателей по сравнению с исходным уровнем при использовании критерия Вилкоксона (табл. 3).

Среднее число эозинофилов в биоптатах на фоне диеты значимо снизилось во всех группах, однако гистологической ремиссии удалось достичь у 42,9 % пациентов группы 6 FED, у 41,2 % в группе 2 FED и только у 33,3 % пациентов на фоне диеты, основанной на данных аллергологического

тестирования (табл. 2). При оценке долей пациентов с улучшением по шкале ERExFS (снижение минимум на 1 балл) и гистологической ремиссии (<15 эозинофилов при увеличении ×400, во всех биоптатах) отличия между тремя группами диетотерапии были недостоверны (табл. 2).

Таким образом, эффективность диеты с исключением шести и двух групп продуктов для лечения ЭоЭ оказалась сопоставима, хотя в целом невысока (гистологическая ремиссия достигнута менее чем у 50 %). Эффективность диеты, основанной на данных аллергологического тестирования, значимо уступала (привела к гистологической ремиссии заболевания только у одного пациента), однако полученные результаты имеют значительные ограничения в связи с малым числом пациентов в данной группе.

Обсуждение

С момента первого успешного опыта лечения ЭоЭ элементными диетами (1995 г.) [13] вопросы диетотерапии ЭоЭ активно изучаются, в том числе в больших многоцентровых рандомизированных исследованиях. Благодаря накопленным данным о высокой эффективности диета с исключением

шести групп продуктов стала за последние годы наиболее часто используемым диетическим подходом для лечения пациентов с ЭоЭ.

В то же время в реальной клинической практике врачи и пациенты сталкиваются с огромным количеством препятствий на пути к соблюдению данной диеты: невозможность приема большинства привычных продуктов, высокая стоимость альтернативного рациона (безглютеновые, безмолочные продукты), вопросы социальной адаптации пациентов (особенно если речь идет о молодых работающих и активных мужчинах), недостаток макро- и микронутриентов, неизбежно возникающих при соблюдении столь строгих ограничений.

В связи с вышесказанным стали появляться исследования, нацеленные на изучение эффективности менее строгих диет, например диеты с ограничением только животного молока или 2–4 пищевых антигенов, ранее доказавших свой потенциал в качестве триггеров иммунного воспаления в пищеводе [12, 14–19]. Согласно накопленным на сегодняшний день данным клинических исследований эффективность диет с исключением двух групп продуктов и даже одного продукта (молока животного происхождения) [10, 11] незначительно ниже, чем эффективность диеты с исключением шести продуктов. Связано это может быть с тем, что соблюдение шестикомпонентной диеты в реальной жизни практически невозможно, и пациенты, особенно в долгосрочной перспективе, вероятнее всего, нарушают диету или придерживаются ее не слишком строго [1–4, 12].

Выбор диетотерапии в качестве стартового метода лечения — нередкое явление в клинической практике. Медикаментозная терапия ЭоЭ подразумевает длительное (возможно пожизненное) применение препаратов, что зачастую вызывает серьезные опасения пациентов. Необходимо учитывать также эпидемиологические особенности заболевания: пациенты с ЭоЭ в большинстве своем — молодые мужчины, для которых необходимость ежедневного приема лекарственных препаратов становится серьезной психологической травмой. Зачастую пациенты с ЭоЭ отказываются от медикаментозного лечения или не принимают его должным образом. В то же время соблюдение диеты представляется для данной когорты больных более приемлемой стратегией.

Наше исследование на небольшой популяции пациентов, отказавшихся от медикаментозной терапии по разным причинам, преследовало цель сравнить эффективность различных диетических режимов. Результаты исследования в целом показали, что диета пациентами переносится достаточно хорошо; индекс массы тела спустя 12 недель наблюдения значимо не изменился ни в одной из групп; никто из пациентов не жаловался на снижение качества жизни из-за обеднения рациона (вероятно, это было связано с тем, что в продуктовых магазинах достаточно развиты отделы

специального питания, позволяющие подобрать необходимые ингредиенты).

Три варианта диет продемонстрировали схожую эффективность у пациентов с ЭоЭ. Важным видится тот факт, что на фоне 12-недельной диетотерапии ни в одной из групп у пациентов не было зарегистрировано эпизодов острой обтурационной дисфагии.

В нашем исследовании элиминационную диету по данным серологического тестирования (иммуноглобулин Е) выбрали те пациенты, которые ощущали немедленную явную связь между приемом определенных продуктов и развитием симптомов (отек горла, зуд, заложенность носа, дисфагия). Тем не менее такой тип диеты оказался наименее эффективным (по сравнению с 2 FED и 6 FED) в отношении достижения гистологической и клинической ремиссии: только у одного пациента (33,3 %) купировалась дисфагия и разрешилась эозинофилия слизистой оболочки пищевода. Интересно, что в данной группе клиническая и гистологическая ремиссия была достигнута у пациента, которому были исключены из рациона (по данным тестирования) яичный белок, глютен и казеин (молоко). Таким образом, с формальной точки зрения его можно отнести в группу пациентов с эмпирической диетой с исключением трех наиболее частых триггеров ЭоЭ. Кроме того, следует признать, что группа элиминационной диеты включала всего трех пациентов, что не позволяет рассматривать данные результаты как достоверные.

Важным с клинической точки зрения является тот факт, что элиминационная эмпирическая диета с исключением двух групп продуктов продемонстрировала схожую эффективность с более строгой диетой с ограничением шести групп продуктов по нескольким показателям. На фоне данных диет у большей доли пациентов наблюдалось снижение выраженности дисфагии; более того, у части больных удалось достичь полного ее разрешения (у 57,1 % на фоне 2 FED и 60 % на фоне 6 FED). Среди последователей обеих диет (2 FED и 6 FED) мы обнаружили сопоставимые улучшения эндоскопической картины, используя шкалу ERExFS, выраженное снижение числа эозинофилов в биоптатах. Гистологической ремиссии удалось достичь у 42,9 % пациентов группы 6 FED и у 41,2 % в группе 2 FED, что, с одной стороны, демонстрирует не слишком высокую эффективность эмпирических диет в целом, но, с другой стороны, показывает, что результаты более строгих режимов сопоставимы с таковыми при менее строгих ограничениях. Объяснить практически одинаковый эффект менее строгой диеты можно, поговорив с пациентами, которые подчеркивают неизбежность погрешностей и нарушений диеты с ограничением шести групп продуктов.

Кроме того, в реальной клинической практике за многие годы наблюдения (2017–2024 гг.) лишь единичные пациенты (7 человек) согласились

начать лечение шестикомпонентной диетой с исключением фактически всех ключевых продуктов привычного рациона (молока, яиц, морепродуктов, злаковых, бобовых). При анализе их анамнеза мы можем отметить, что в данной группе чаще отмечались эпизоды вклинения пищи в пищевод с экстренной госпитализацией в неотложные эндоскопические и хирургические отделения, что, возможно, объясняет готовность пациентов следовать более строгим ограничениям с целью облегчения страданий. Пациенты с менее выраженными симптомами практически всегда сообщали о невозможности соблюдения строгих диетических ограничений.

Учитывая большую приверженность пациентов к менее ограничительным диетам и необходимость в меньшем количестве эндоскопических исследований по сравнению с более строгими диетами, начало лечения с ограничения одного или двух продуктов и эскалация по мере необходимости может быть подходящей стратегией для многих пациентов. Такой подход может снизить риски недостаточного поступления питательных веществ, витаминов, кальция и пр., наблюдаемые при более ограничительных диетах, хотя даже у пациентов, соблюдающих диету, исключаящую только молоко, следует контролировать оптимальное потребление кальция и витамина D [11].

Необходимо подчеркнуть, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, обусловленных

малым количеством пациентов в сравниваемых группах, в связи с чем различия по многим показателям не достигли статистической значимости. Кроме того, единственный достигнувший ремиссии пациент из группы элиминационной диеты исключил из рациона, кроме прочих выявленных при серологическом тестировании аллергенов, белок молока и глютен, яичный белок, что позволяет его отнести к группе эмпирической диеты. Для получения статистически значимых результатов, разработки алгоритмов диетотерапии при ЭоЭ необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов.

Закключение

Эмпирическая диета с исключением двух и шести групп продуктов показала сопоставимые результаты в достижении клинической и гистологической ремиссии у больных эозинофильным эзофагитом. Хотя эффективность эмпирической диеты при эозинофильном эзофагите в целом не слишком высока и не достигает 50 %, стратегия инициальной терапии с исключением двух групп продуктов с последующим возможным расширением диетических ограничений (при неэффективности диеты) или введением медикаментозной терапии может быть вариантом выбора для данной категории пациентов.

Литература / References

1. Lucendo A.J. Nutritional approach to eosinophilic esophagitis: Which diet and when. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(1):49–59. DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02797-X
2. Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С. и др. Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(2):18–36. [Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S., et al. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis: From its origins to current practice and innovations. Literature review and personal experience. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(2):18–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36
3. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
4. Dellon E.S., Muir A.B., Katzka D.A., Shah S.C., Sauer B.G., Aceves S.S., et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(1):31–59. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003194
5. Mayerhofer C., Kavallar A.M., Aldrian D., Lindner A.K., Müller T., Vogel G.F. Efficacy of elimination diets in eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2197–210.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.019
6. Cotton C.C., Eluri S., Wolf W.A., Dellon E.S. Six-food elimination diet and topical steroids are effective for eosinophilic esophagitis: A meta-regression. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2408–20. DOI: 10.1007/s10620-017-4642-7
7. Arias A., Tejera-Muñoz A., Gutiérrez-Ramírez L., Molina-Infante J., Lucendo A.J. Efficacy of dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16(14):2231. DOI: 10.3390/nu16142231
8. Arias A., González-Cervera J., Tenias J.M., Lucendo A.J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.006
9. Philpott H., Nandurkar S., Royce S.G., Thien F., Gibson P.R. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(3):223–33. DOI: 10.1111/apt.13676
10. Wechsler J.B., Schwartz S., Arva N.C., Kim K.A., Chen L., Makhija M., et al. A single-food milk elimination diet is effective for treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1748–56.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.049
11. Kliever K.L., Gonsalves N., Dellon E.S., Katzka D.A., Abonia J.P., Aceves S.S., et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(5):408–21. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00012-2
12. Molina-Infante J., Arias A., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-Garcia A., et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038

13. Kelly K.J., Lazenby A.J., Rowe P.C., Yardley J.H., Perman J.A., Sampson H.A. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503–12. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90637-1
14. Gonsalves N., Yang G.Y., Doerfler B., Ritz S., Ditto A.M., Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1451–9.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.001
15. Lucendo A.J., Arias A., González-Cervera J., Yagüe-Compadre J.L., Guagnozzi D., Angueira T., et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797–804. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.664
16. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J., Rodríguez-Sánchez J., Sanchez-Cazalilla M., Lucendo A.J. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1093–9.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.023
17. Chahuan J., Lucendo A.J. Dietary treatment for children and adults with eosinophilic esophagitis: Which patient and which doctor is it suitable for? *Inflamm Intest Dis*. 2024;9(1):184–98. DOI: 10.1159/000540228
18. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(1):71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Kaybysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: Literature review and original case presentation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(1):71–81. (In Russ.)].
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98

Приложение.

Опросник для оценки выраженности дисфагии у пациентов с ЭоЭ

Источник: Hudgens S., Evans C., Phillips E., Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):3. DOI: 10.1186/s41687-017-0006-5

Тип: опросник для оценки выраженности клинических симптомов (дисфагии)

Назначение: оценка дисфагии у пациентов с ЭоЭ

Содержание (шаблон): опросник по оценке дисфагии содержит 4 вопроса, ответы на которые пациенты дают ежедневно

Вопрос	Вариант ответа	оценка
1. После пробуждения сегодня утром Вы ели твердую пищу?	Да	—
	Нет	—
2. После пробуждения сегодня утром Вы замечали, что пища медленно проходила вниз или застревала в горле или в груди?	Нет	0
	Да	2
3. В самом трудном случае при проглатывании пищи сегодня (в течение последних 24 часов) Вам приходилось что-либо делать, чтобы пища прошла вниз или чтобы Вам стало легче?	Нет, улучшение или исчезновение симптомов произошло само по себе	0
	Да, мне пришлось пить жидкость, чтобы стало легче	1
	Да, мне пришлось кашлять и (или) натужиться, чтобы стало легче	2
	Да, мне становилось легче только после рвоты	3
	Да, мне пришлось обратиться за медицинской помощью, чтобы стало легче	4
4. Следующий вопрос касается выраженности боли, которую Вы испытывали при глотании пищи. Опишите самую сильную боль, которую Вы испытывали сегодня при глотании пищи.	Боли не было	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
	Очень сильная	4

Ключ (интерпретация): пациенты отмечают симптомы дисфагии за предшествующие 24 часа, отвечая на вопросы. Пациенты, ответившие «Да» на вопросы 1 и 2, переходят к вопросу 3. Вопрос 4 является отдельным пунктом (не учитывается при расчете суммарного балла шкалы). Максимальный балл шкалы составляет 84. Для расчета балла необходимо как минимум 8 заполнений опросника в течение 14 дней; средний показатель за день умножается на 14.

Формула для расчета балла опросника DSQ:

$$[(\text{Сумма баллов для вопросов 2 и 3}) \times 14] / \text{количество заполнений опросника.}$$

Диапазон шкалы — от 0 до 84 баллов: больший балл соответствует большей выраженности дисфагии; 0 соответствует отсутствию дисфагии; 84 соответствует частой тяжелой дисфагии.

Пояснения:

Например, пациент заполнил опросник 10 раз за последние 14 дней.

Для расчета можно поступить двумя способами.

Первый способ — необходимо суммировать баллы для ответов на вопросы 2 и 3 за все 10 заполнений, умножить эту сумму на 14, а полученный результат разделить на 10.

Второй способ — рассчитать среднее значение сумм для вопросов 2 и 3 за 10 заполнений, затем умножить это значение на 14.

Сведения об авторах

Кайбышева Валерия Олеговна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры гастроэнтерологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: valeriakai@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Тихонов Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com;

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Information about the authors

Valeria O. Kaybysheva* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy at the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Gastroenterologist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Department of Health.

Contact information: valeriakai@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Sergey V. Tikhonov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com;

191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher and Head of the Course in Operative Endoscopy at the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy at the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Department of Health.

Contact information: efedo@mail.ru;

117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sgh31@mail.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

Sergey G. Shapovalianc — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: sgh31@mail.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кайбышева В.О., Тихонов С.В.
Сбор и обработка материалов: Кайбышева В.О., Тихонов С.В.
Статистическая обработка: Тихонов С.В.
Написание текста: Кайбышева В.О., Федоров Е.Д.
Редактирование: Шаповальянц С.Г.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кайбышева В.О.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kaibysheva V.O., Tikhonov S.V.
Collection and processing of the material: Kaibysheva V.O., Tikhonov S.V.
Statistical processing: Tikhonov S.V.
Writing of the text: Kaibysheva V.O., Fedorov E.D.
Editing: Shapovalyants S.G.
Proof checking and approval with authors: Kaibysheva V.O.

Поступила: 26.06.2025 Принята: 08.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 26.06.2025 Accepted: 08.03.2026 Published: 30.04.2026

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>
UDC 616.329-002:615.874.2



Efficacy of Elimination Diets in the Treatment of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis

Valeria O. Kaybysheva^{1,2,3*}, Sergey V. Tikhonov⁴, Evgeny D. Fedorov^{1,3},
Sergey G. Shapovalianc^{1,3}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Aim: to assess the efficacy of dietary treatment regimens in eosinophilic esophagitis patients.

Materials and methods. Twenty-seven patients (1 woman and 26 men) aged 24 to 61 years with a previously confirmed diagnosis of eosinophilic esophagitis (according to esophagogastroduodenoscopy with esophageal biopsy: > 15 eosinophils per high-power field, $\times 400$) off therapy were instructed on dietary exclusions as the only treatment method. Three patients were placed on a targeted diet based on allergy testing; 17 patients followed a two-food elimination diet; and 7 patients followed a six-food elimination diet. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with esophageal biopsy (6 specimens from the distal and middle/proximal portions) and histopathological examination of biopsy specimens, as well as questionnaire-based assessment of dysphagia severity before and after 12 weeks of dietary therapy.

Results. After 12 weeks of dietary therapy, histological remission was achieved in 3 of 7 (42.9 %) patients who followed the six-food elimination diet, in 7 of 17 (41.2 %) patients who followed two-food elimination diet, and in 1 of 3 (33.3 %) patients on a target diet (differences were not statistically significant). Complete resolution of dysphagia was observed in 1 (33.3 %) patient who followed a target diet, in 8 of 14 (57.1 %) patients with dysphagia in the two-food elimination diet group, and in 3 of 5 (60 %) patients with dysphagia on the six-food elimination diet (differences were not statistically significant).

Conclusions. The efficacy of two-food and six-food elimination diets is comparable and allows histological remission to be achieved in 41.2–42.9 % of patients with eosinophilic esophagitis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, treatment, diet, elimination diet, two-food elimination diet, six-food elimination diet

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kaybysheva V.O., Tikhonov S.V., Fedorov E.D., Shapovalianc S.G. Efficacy of Elimination Diets in the Treatment of Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):36–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>

Эффективность элиминационных диет в лечении взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом

В.О. Кайбышева^{1,2,3*}, С.В. Тихонов⁴, Е.Д. Федоров^{1,3}, С.Г. Шаповальянц^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: изучить сравнительную эффективность элиминационных диет в лечении больных эозинофильным эзофагитом.

Материал и методы. Двадцати семи пациентам (1 женщина и 26 мужчин) в возрасте от 24 до 61 года с подтвержденным ранее диагнозом «эозинофильный эзофагит» (по данным эзофагогастродуоденоскопии с биопсией из пищевода: более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, $\times 400$) и не получавшим медикаментозную терапию после подписания информированного согласия была назначена диета в качестве основного и единственного метода лечения. Диета, основанная на данных аллергологического тестирования (определение специфических IgE к продуктам), легла в основу терапии у 3 пациентов, диета с исключением двух групп продуктов — у 17 пациентов, диета с исключением шести групп продуктов при-

менялась для лечения 7 человек. Всем пациентам до начала лечения и через 12 недель диетотерапии проводилась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из пищевода (6 образцов из дистального и среднего/проксимального отделов) и патоморфологическим исследованием биоптатов, тестирование по опроснику для оценки выраженности дисфагии.

Результаты. Через 12 недель диетотерапии гистологическая ремиссия была достигнута у 3 из 7 (42,9 %) пациентов, применявших диету с исключением шести групп продуктов, у 7 из 17 (41,2 %) пациентов, исключивших две группы продуктов, и у 1 из 3 (33,3 %) пациентов на фоне диеты, основанной на данных аллергологического тестирования (отличия статистически недостоверны). Полное разрешение дисфагии отмечено у 1 (33,3 %) пациента, использовавшего диету, основанную на данных аллерготестирования, у 8 из 14 (57,1 %) пациентов с дисфагией из группы диеты с исключением двух групп продуктов и у 3 из 5 (60 %) пациентов с дисфагией при исключении шести групп продуктов (отличия статистически недостоверны).

Выводы. Эффективность эмпирической диеты с исключением двух и шести групп продуктов сопоставима, позволяет достичь гистологической ремиссии у 41,2–42,9 % пациентов с эозинофильным эзофагитом.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, лечение, диета, элиминационная диета, эмпирическая диета с исключением двух и шести групп продуктов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Тихонов С.В., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Эффективность элиминационных диет в лечении взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):36–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-36-45>

Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is an inflammatory immune-mediated (T2-type) disease of the esophagus with a chronic, slowly progressive course, characterized by pronounced eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa (15 or more eosinophils per high-resolution microscope field of view, $\times 400$), the development of subepithelial and submucous fibrosis, clinically manifested by swallowing disorders (dysphagia, episodes of food impaction into the esophagus, vomiting of swallowed food, etc.) [1–4].

The goals of EoE therapy are to achieve clinical (relief of EoE symptoms, primarily dysphagia) and histological remission (< 15 eosinophils per high-power field at $\times 400$ magnification) [3, 4].

According to current guidelines, diet in EoE can be used as first-line therapy [3, 4]. A systematic review and meta-analysis published in 2023 that included 34 studies involving 1,762 individuals confirmed that diet is an effective treatment method for EoE patients, with a histological remission rate of 53.8–60 % [5]. Combination of diet and drug therapy is not recommended and may be considered only in cases of ineffectiveness of drug therapy or dietary therapy [3, 4–7].

Several dietary regimens are used in EoE [2, 7]:

- 1) elemental diet based on amino acid-based formulas;
- 2) target diet based on the results of allergy testing;
- 3) elimination diet excluding the most common allergens (empiric diet).

Depending on the extent of restrictions, the empiric diet is classified into a six-food elimination diet (cow's milk, gluten, eggs, soy, fish/shellfish,

and nuts/legumes), a four-food elimination diet (cow's milk, gluten, eggs, soy), a two-food elimination diet (cow's milk and gluten or eggs), and a one-food elimination diet excluding cow's milk.

The elemental diet involves consumption of specially prepared amino acid-based formulas (with exclusion of any other food from the diet). A meta-analysis conducted in 2014 showed the superiority of the elemental diet over diets excluding specific foods [8]. Unfortunately, high efficacy of the elemental diet is associated with several accompanying factors that prevent its use in most patients. The taste of the formulas often necessitates the use of a nasogastric tube for administration in children, and more than one third of adults discontinue the diet within 4 weeks. In addition, the need to eliminate habitual foods from the diet causes psychological discomfort, social maladaptation, and leads to a decrease in the patient's quality of life. Elemental diets have a limited role in EoE; they are highly effective but have low adherence and may be used in patients unresponsive to other types of treatment [1, 8].

The target diet is developed individually for each patient with EoE based on allergy testing (skin prick and patch tests, determination of food specific IgE) [9].

Although EoE patients often have atopic diseases (asthma, eczema, rhinitis, food allergy), EoE is not an IgE-dependent disease; therefore, the efficacy (achievement of histological remission) of this dietary regimen is extremely low (39.5–45.7 %) [5, 7, 8].

Prescribing a target diet for the treatment of EoE is considered inappropriate due to its low

efficacy, except in cases where correction of food allergy confirmed by allergy testing is required [1, 3, 4].

The empiric diet implies exclusion of foods with high allergic potential. The best studied is the six-food elimination diet (cow's milk, gluten, fish/seafood, nuts, eggs, legumes/soy); according to recent meta-analyses, this diet induces histological remission in 61.3–63.9 % of EoE patients, regardless of age [5, 8–12]. The four-food elimination diet (cow's milk, gluten, eggs, and soy) makes it possible to achieve histological remission in approximately half of EoE patients — 49.4–54.7 % [5, 8].

When an empiric diet eliminating two food groups is used, the histological remission rate is 36.1–52.8 % [8].

Despite the wide variety of diets studied and recommended for use in EoE, to date there is no clearly defined algorithm for selecting a specific dietary regimen for an individual patient. The possibility of a stepwise approach to dietary restrictions is being widely debated: the elimination of one or two foods (dairy products and/or gluten and/or eggs) at the initial stage of treatment, with a gradual expansion of the list of eliminated foods in patients who do not achieve histological remission on a more liberal diet.

When prescribing dietary therapy as the treatment for an immune-inflammatory disease of the esophagus, the attending physician needs to consider not only the efficacy of the therapeutic intervention in terms of achieving histological remission, but also the feasibility of implementing the strict restrictions imposed in real clinical practice and the availability of alternative sources of protein and micronutrients for the patient. When excluding six-food groups from the patient's usual diet, it is important to understand whether such a strict diet is indeed substantially superior in efficacy to less restrictive empiric diet options.

The aim of the study was to assess the efficacy of three dietary regimens (a target diet based on allergy testing and an empiric diet excluding two or six food groups) in the treatment of EoE patients.

Materials and methods

A prospective study conducted from 2017 to 2024 included 27 patients (one 61-years-old woman and 26 men aged 24–52 years) with a confirmed diagnosis of EoE, who refused drug therapy for EoE and chose diet therapy as the only treatment method.

The diagnosis was established based on the combination of EoE symptoms (dysphagia,

retrosteral pain, food impaction, heartburn, etc.), esophagogastroduodenoscopy findings, and the results of pathological examination of esophageal biopsy specimens (eosinophilic infiltration of esophageal mucosa and subepithelial fibrosis). The main criterion for establishing the diagnosis of EoE was the detection of 15 or more (or ≥ 60 per 1 mm²) eosinophils in the field of view of a high-resolution microscope at a magnification of $\times 400$ in at least one of six biopsies [3, 4].

Before treatment, a medical history was taken from all patients (with special attention on food impaction episodes), assessment of dysphagia severity using the DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire) over the 14 days before the start of therapy (see the Appendix), evaluation of complete blood count parameters, and calculation of body mass index. Esophagogastroduodenoscopy was performed using an Olympus GIF-H290EC endoscope (Japan), with grading of endoscopic changes according to the ERExFS scale (Endoscopic Reference Score — edema, rings, exudates, furrows, strictures) and collection of biopsy specimens (at least six samples) from the distal and middle/proximal esophagus, followed by pathological analysis.

Upon enrollment in the study, the potential advantages and disadvantages of the three dietary options were discussed with the patients. The patients independently chose the dietary therapy regimen that was acceptable to them.

Three (11 %) patients with confirmed IgE-mediated food allergy chose a dietary therapy option based on the results of allergy testing. All patients were warned that this type of dietary therapy is not recommended by current guidelines for the treatment of EoE due to its low efficacy [3, 4]. The first patient excluded nuts, mollusks, and citrus fruits from the diet; the second patient excluded tomatoes, crab, soy, honey, and strawberries; the third excluded eggs, gluten, and casein (milk).

Seventeen (63 %) patients decided to follow an empiric diet excluding cow's milk and gluten — the two-food elimination diet (2 FED). Diet excluding cow's milk and gluten seemed more realistic to them in terms of the possibility of adhering to it. Seven of the 27 patients (26 %) expressed their willingness to exclude six food groups (cow's milk, gluten, eggs, nuts/peanuts, soy, fish/seafood) — the six-food elimination diet (6 FED).

The results of the dietary therapy were assessed after 12 weeks by taking the medical history, completing the DSQ questionnaire over 14 days in the period from the eighth to the twelfth week of treatment, and performing esophagogastroduodenoscopy with multiple esophageal biopsies.

The main criterion of diet efficacy was achievement of histological remission: a reduction in the eosinophil count to < 15 per high-power field at $\times 400$ magnification in all esophageal biopsy specimens. Repeat endoscopic and pathological examination of the esophageal mucosa was performed by the same specialists and using the same endoscopic equipment.

The data obtained were analyzed using the Statistica software package, v. 10. Given the small sample sizes and non-normal distribution, all quantitative indicators in the article are presented as *Me* [LQ; HQ], *Me* being the median, LQ — the lower quartile, and HQ — the upper quartile. In the statistical processing of the data, nonparametric statistical methods were used, namely the Wilcoxon test for paired related measures. Comparison of nominal data was performed using contingency tables with Fisher's exact two-sided test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Most patients included in the study were male, had dysphagia, and had a history of atopic diseases; some patients in the 2 FED (47 %) and the 6 FED (42.8 %) complained of heartburn (Table 1). Before treatment, 1 of 3 (33.3 %) patients in the target diet group, 5 of 7 (71.4 %) patients in the 6 FED, and 5 of 17 (29.4 %) patients in the 2 FED reported a history of episodes of food impaction. The clinical and demographic characteristics of patients with EoE at the time of enrollment in the study are presented in Table 1.

After 12 weeks of dietary therapy, complete resolution of dysphagia was observed in 1 (33.3 %) patient in the target diet group, in 8 of 14 (57.1 %) patients with dysphagia in the 2 FED, and in 3 of 5 (60 %) patients with dysphagia in the 6 FED. The differences between the patient groups were not statistically significant according to Fisher's exact two-sided test

(Table 2). During the 12-week follow-up period, no episodes of food impaction were recorded in any patient, regardless of the type of diet.

The absolute change in DSQ questionnaire scores from baseline (adjusted mean value) in the patient groups receiving 6 FED was -19.24 points, -23.14 points in the 2 FED group, and -13.54 points in the target diet group. Thus, symptomatic improvement during dietary therapy was observed in all groups, and no differences were found in the frequency of dysphagia resolution between the 2 FED and 6 FED (57.1 % vs. 60 %).

Endoscopic changes in patients with EoE were assessed using the ERExFS scale and before the start of therapy ranged from 3 to 10 points. After 12 weeks of treatment, a decrease in the ERExFS score (by at least 1 point) was observed in 33.3 % in the target diet group, in 76.5 % in the 2 FED, and in 85.7 % in the 6 FED. Overall, according to the treatment results, a decrease in the mean ERExFS score was observed in all groups. At the same time, in the 2 FED and 6 FED groups, a statistically significant decrease in these indicators compared with baseline was noted according to the Wilcoxon test (Table 3).

The mean number of eosinophils in biopsy specimens during the diet decreased significantly in all groups; however, histological remission was achieved in 42.9 % of patients in the 6 FED, in 41.2 % in the 2 FED, and only in 33.3 % of patients receiving the diet based on allergy testing (Table 2). When the proportions of patients with improvement on the ERExFS scale (a decrease of at least 1 point) and histological remission (< 15 eosinophils at $\times 400$ magnification in all biopsy specimens) were evaluated, the differences between the 3 dietary therapy groups were not statistically significant (Table 2).

Thus, the efficacy of the 2 FED and 6 FED for the treatment of EoE proved comparable, although overall it was low (histological remission

Table 1. Clinical-demographic characteristics of the patients

	Target diet ($n = 3$)	2 FED ($n = 17$)	6 FED ($n = 7$)
Male, n (%)	3 (100 %)	16 (94 %)	7 (100 %)
Age, years	25–52	24–61	32–45
Atopic diseases, n (%)	2 (66.6 %)	13 (76.5 %)	5 (71.4 %)
Dysphagia, n (%)	3 (100 %)	14 (82.4 %)	5 (71.4 %)
Food impaction, n (%)	1 (33.3 %)	5 (29.4 %)	5 (71.4 %)
Heartburn, n (%)	0 %	8 (47 %)	3 (42.8 %)

Table 2. Results of different types of diet (part 1)

Indicators	Target diet (<i>n</i> = 3)		2 FED (<i>n</i> = 17)		6 FED (<i>n</i> = 7)		<i>p</i> *
Patients within the group suffering from dysphagia	<i>n</i> = 3		<i>n</i> = 14		<i>n</i> = 5		
Patients suffering from dysphagia with complete resolution of dysphagia	Yes <i>n</i> = 1	No <i>n</i> = 2	Yes <i>n</i> = 8	No <i>n</i> = 6	Yes <i>n</i> = 3	No <i>n</i> = 2	> 0.05
Improvement on the ERExFS scale (decrease by at least 1 point)	Yes <i>n</i> = 1	No <i>n</i> = 2	Yes <i>n</i> = 13	No <i>n</i> = 4	Yes <i>n</i> = 6	No <i>n</i> = 1	> 0.05
Histological remission (<15 eosinophils at ×400 magnification) in all biopsies specimens	Yes <i>n</i> = 1	No <i>n</i> = 2	Yes <i>n</i> = 7	No <i>n</i> = 10	Yes <i>n</i> = 3	No <i>n</i> = 4	> 0.05

Note: * – Fisher's exact two-sided test.

Table 3. Results of different types of diet (part 2)

Indicators	Target diet (n = 3)			2 FED (n = 17)			6 FED (n = 7)		
	Before treatment	After treatment	p*	Before treatment	After treatment	p*	Before treatment	After treatment	p*
ERExFS score	6 [3; 7]	6 [0; 7]	–	5 [3; 10]	2 [0; 5]	0.0009	4 [3; 7]	0 [0; 1]	0.04
Number of eosinophils in biopsy specimens	76 [23; 83]	34 [12; 87]	–	53 [33; 67]	20 [11; 25]	0.0001	34 [29; 98]	18 [7; 21]	0.02

Note: * – Wilcoxon test.

was achieved in less than 50 %). The efficacy of the target diet was significantly lower (histological remission in only one patient); however, the results obtained have substantial limitations due to the small number of patients in this group.

Discussion

Since the first successful experience of treating EoE with elemental diet (1995) [13], questions of dietary therapy for EoE have been actively studied, including in large multicenter randomized trials. Owing to the accumulated data on high efficacy, the 6 FED has in recent years become the most frequently used dietary approach for treating EoE patients. At the same time, in real clinical practice, physicians and patients face a huge number of obstacles to adhering to this diet: the impossibility of consuming most familiar foods, the high cost of an alternative diet (gluten-free, dairy-free products), issues of patients' social adaptation (especially when it comes to young, working, and active men), and deficiencies of macro- and micronutrients that

inevitably arise when such strict restrictions are followed. In view of the above, studies aimed at evaluating the efficacy of less strict diets have begun to appear, for example a diet restricting only animal milk or 2–4 food antigens that had previously demonstrated their potential as triggers of immune inflammation in the esophagus [12, 14–19]. According to the clinical trial data accumulated to date, the efficacy of diets excluding 2 FED and even a 1 FED (cow's milk) [10, 11] is not lower than that of a 6 FED. This may be related to the fact that adherence to a 6 FED is practically impossible in real life, and patients, especially in the long term, are most likely to violate the diet or adhere to it insufficiently strictly [1–4, 12].

The choice of dietary therapy as the initial treatment method is not uncommon in clinical practice. Drug therapy for EoE implies long-term (possibly lifelong) use of medications, which often causes serious concerns in patients. The epidemiological features of the disease should also be considered: most patients with EoE are young men, for whom the need for

daily medication becomes a serious psychological trauma. Patients with EoE often refuse drug treatment or do not take it properly. At the same time, adherence to a diet appears to be a more acceptable strategy for such patients.

Our study in a small population was aimed at comparing the efficacy of different dietary regimens. Overall, the study results showed that the diet was tolerated quite well by the patients; after 12 weeks of follow-up, body mass index did not change significantly in any of the groups, and none of the patients complained of a decrease in quality of life due to impoverishment of the diet (this was probably related to the fact that grocery stores have sufficiently developed special nutrition sections that make it possible to select the necessary ingredients).

The three dietary options demonstrated similar efficacy in patients with EoE. Of importance is the fact that during the 12-week dietary therapy, no episodes of food impaction were recorded in patients in any of the groups.

In our study, the elimination diet according to serological testing data (immunoglobulin E) was chosen by those patients who perceived an immediate clear relationship between the intake of certain foods and the development of symptoms (throat swelling, itching, nasal congestion, dysphagia). Nevertheless, this type of diet proved to be the least effective (compared with 2 FED and 6 FED) in achieving histological and clinical remission: only one patient (33.3 %) experienced resolution of dysphagia and disappearance of esophageal mucosal eosinophilia. Interestingly, in this group, clinical and histological remission was achieved in a patient whose diet excluded eggs, gluten, and milk according to the testing results. Thus, this patient can be assigned to the group of patients on an empiric diet excluding the three most common EoE triggers. In addition, it should be acknowledged that the target diet group included only three patients, which does not allow these results to be regarded as reliable.

From a clinical point of view, an important fact is that the 2 FED demonstrated similar efficacy to the more restrictive 6 FED according to several indicators. With these diets, a larger proportion of patients showed a decrease in the severity of dysphagia; moreover, in some patients it was possible to achieve its complete resolution (in 57.1 % with 2 FED and 60 % with 6 FED). Among followers of both diets (2 FED and 6 FED), we found comparable improvements in the endoscopic signs using the ERExFS scale and a marked decrease in the number of eosinophils in biopsy specimens. Histological

remission was achieved in 42.9 % of patients in the 6 FED and in 41.2 % in the 2 FED, which on the one hand demonstrates the not very high efficacy of empiric diets in general, but on the other hand shows that the results of more restrictive regimens are comparable with those of less stringent restrictions. The practically identical effect of the less restrictive diet can be explained by talking with patients, who emphasize the inevitability of errors and violations of the 6 FED.

In addition, in real clinical practice over many years of observation (from 2017 to 2024), only a few patients (7 people) agreed to begin treatment with a 6 FED excluding all the key products of the habitual diet (milk, eggs, seafood, cereals, legumes). When analyzing their history, we can note that episodes of food impaction with emergency hospitalization to urgent endoscopic and surgical departments were more often observed in this group, which may explain the patients' willingness to follow more stringent restrictions to alleviate their suffering. Patients with less severe symptoms almost always reported the impossibility of adhering to strict dietary restrictions.

Considering the greater adherence to less restrictive diets and the need for a smaller number of endoscopic examinations compared with more stringent diets, starting treatment by restricting one or two foods and escalating as necessary may be an appropriate strategy for many patients. Such an approach may reduce the risks of insufficient intake of nutrients, vitamins, calcium, etc., observed with more restrictive diets, although even in patients following a diet that excludes only milk, optimal calcium and vitamin D intake should be monitored [11].

It should be emphasized that the present study has a few limitations due to the small number of patients in the groups, as a result of which differences in many indicators did not reach statistical significance. In addition, the only patient in the target diet group who achieved remission had excluded from the diet, in addition to other allergens identified by serological testing, milk protein, gluten, and egg protein, which allows this patient to be assigned to the empiric diet group. To obtain statistically significant results and to develop algorithms for dietary therapy in EoE, further studies with a larger number of patients are needed.

Conclusion

Empiric elimination diets excluding two and six food groups showed comparable results

in achieving clinical and histological remission in patients with eosinophilic esophagitis. Although the overall efficacy of empiric dietary therapy in eosinophilic esophagitis is not very high and does not reach 50 %, an initial

treatment strategy excluding two food groups, with the possible subsequent expansion of dietary restrictions (if the diet is ineffective) or the introduction of medical therapy, may be an option of choice for this category of patients.

Литература / References

1. Lucendo A.J. Nutritional approach to eosinophilic esophagitis: Which diet and when. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(1):49–59. DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02797-X
2. Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С. и др. Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(2):18–36. [Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S., et al. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis: From its origins to current practice and innovations. Literature review and personal experience. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(2):18–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36
3. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
4. Dellon E.S., Muir A.B., Katzka D.A., Shah S.C., Sauer B.G., Aceves S.S., et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(1):31–59. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003194
5. Mayerhofer C., Kavallar A.M., Aldrian D., Lindner A.K., Müller T., Vogel G.F. Efficacy of elimination diets in eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2197–210. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.019
6. Cotton C.C., Eluri S., Wolf W.A., Dellon E.S. Six-food elimination diet and topical steroids are effective for eosinophilic esophagitis: A meta-regression. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2408–20. DOI: 10.1007/s10620-017-4642-7
7. Arias A., Tejera-Muñoz A., Gutiérrez-Ramírez L., Molina-Infante J., Lucendo A.J. Efficacy of dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16(14):2231. DOI: 10.3390/nu16142231
8. Arias A., González-Cervera J., Tenias J.M., Lucendo A.J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.006
9. Philpott H., Nandurkar S., Royce S.G., Thien F., Gibson P.R. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(3):223–33. DOI: 10.1111/apt.13676
10. Wechsler J.B., Schwartz S., Arva N.C., Kim K.A., Chen L., Makhija M., et al. A single-food milk elimination diet is effective for treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1748–56.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.049
11. Kliewer K.L., Gonsalves N., Dellon E.S., Katzka D.A., Abonia J.P., Aceves S.S., et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis: A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(5):408–21. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00012-2
12. Molina-Infante J., Arias A., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-Garcia A., et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.038
13. Kelly K.J., Lazenby A.J., Rowe P.C., Yardley J.H., Perman J.A., Sampson H.A. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503–12. DOI: 10.1016/S0016-5085(95)90637-1
14. Gonsalves N., Yang G.Y., Doerfler B., Ritz S., Ditto A.M., Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1451–9.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.001
15. Lucendo A.J., Arias A., González-Cervera J., Yagüe-Compadre J.L., Guagnozzi D., Anqueira T., et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797–804. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.664
16. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J., Rodríguez-Sánchez J., Sánchez-Cazalilla M., Lucendo A.J. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1093–9.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.023
17. Chahuan J., Lucendo A.J. Dietary treatment for children and adults with eosinophilic esophagitis: Which patient and which doctor is it suitable for? *Inflamm Intest Dis*. 2024;9(1):184–98. DOI: 10.1159/000540228
18. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(1):71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Kaybysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: Literature review and original case presentation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(1):71–81. (In Russ.)].
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Латуна Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98

Appendix.

Questionnaire for assessing dysphagia severity in patients with EoE

Source: *Hudgens S., Evans C., Phillips E., Hill M.* Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):3. DOI: 10.1186/s41687-017-0006-5

Type: questionnaire for assessing the severity of clinical symptoms (dysphagia)

Purpose: assessment of dysphagia in patients with EoE

Contents (template): The dysphagia assessment questionnaire consists of four questions, which patients answer daily.

Question	Answer option	Score
1. Since you woke up this morning, did you eat solid food?	Yes	—
	No	—
2. Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat?	No	0
	Yes	2
3. For the most difficult time you had swallowing food today (during the past 24 hours), did you have to do anything to make the food go down or to get relief?	No, it got better or cleared up on its own.	0
	Yes, I had to drink liquid to get relief.	1
	Yes, I had to cough and/or gag to get relief.	2
	Yes, I had to vomit to get relief.	3
	Yes, I had to seek medical attention to get relief.	4
4. The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours?	No pain	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	3
	Very severe	4

Key (interpretation): Patients report their dysphagia symptoms over the previous 24 hours by answering questions. Patients who answer “Yes” to questions 1 and 2 proceed to question 3. Question 4 is a separate item (not included in the total scale score). The maximum scale score is 84. To calculate the score, the questionnaire must be completed at least eight times over 14 days; the average daily score is multiplied by 14.

The formula for calculating the DSQ score is:

$[(\text{Sum of scores for questions 2 and 3}) \times 14] / \text{number of questionnaire completions}.$

The scale ranges from 0 to 84 points: a higher score corresponds to more severe dysphagia; 0 corresponds to no dysphagia; 84 points corresponds to frequent, severe dysphagia.

Clarifications:

For example, the patient completed the questionnaire 10 times over the past 14 days.

There are two possible approaches for calculation.

First method — sum the scores for questions 2 and 3 across all 10 entries, multiply this total by 14, and then divide the resulting value by 10.

Second method — calculate the mean value of the sums for questions 2 and 3 across 10 entries, then multiply this value by 14.

Information about the authors

Valeria O. Kaybysheva* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy at the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Gastroenterologist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Department of Health.

Contact information: valeriakai@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Sergey V. Tikhonov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com;

191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher and Head of the Course in Operative Endoscopy at the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy at the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Department of Health.

Contact information: efedo@mail.ru;

117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Sergey G. Shapovalianc — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sgh31@mail.ru;

117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

Сведения об авторах

Кайбышева Валерия Олеговна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры гастроэнтерологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: valeriakai@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Тихонов Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com;

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sgh31@mail.ru;

117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kaibysheva V.O., Tikhonov S.V.

Collection and processing of the material: Kaibysheva V.O., Tikhonov S.V.

Statistical processing: Tikhonov S.V.

Writing of the text: Kaibysheva V.O., Fedorov E.D.

Editing: Shapovalyants S.G.

Proof checking and approval with authors: Kaibysheva V.O.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кайбышева В.О., Тихонов С.В.

Сбор и обработка материалов: Кайбышева В.О., Тихонов С.В.

Статистическая обработка: Тихонов С.В.

Написание текста: Кайбышева В.О., Федоров Е.Д.

Редактирование: Шаповальянц С.Г.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кайбышева В.О.

Submitted: 26.06.2025 Accepted: 08.03.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 26.06.2025 Принята: 08.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1995-5633>
УДК 616.361-085.2/.3



Роль гимекромона в лечении дисфункции билиарного тракта: систематический обзор и метаанализ клинических исследований

А.В. Охлобыстин*, Ю.О. Шульпекова, О.Ю. Зольникова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: комплексная оценка эффективности и безопасности гимекромона при лечении дисфункции билиарного тракта.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор и метаанализ 7 наблюдательных исследований ($n = 1117$), отобранных из 5 баз данных (Центральная научная медицинская библиотека, eLibrary, PubMed, Академия Google, Cochrane Library) без ограничений по дате публикации, посвященных изучению применения гимекромона у пациентов с дисфункцией билиарного тракта, в том числе при желчнокаменной болезни.

Результаты. В ходе метаанализа установлено, что трехнедельная терапия гимекрономом, 1200 мг/сут, сопровождалась изменением интенсивности боли на $-48,51$ мм (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): $-56,97 \dots -40,05$) по визуальной аналоговой шкале. Выявлено улучшение качества жизни по подшкале «Интенсивность боли» краткого опросника качества жизни из 36 пунктов (SF-36) на 21,69 балла (95% ДИ: 18,23–25,16). На фоне трехнедельной терапии гимекрономом, 1200 мг/сут, доля пациентов с купированием абдоминальной боли составила 70,0 % (95% ДИ: 59,0–81,0), метеоризма — 77,0 % (95% ДИ: 60,0–95,0), чувства горечи во рту — 74,0 % (95% ДИ: 54,0–93,0). Доля пациентов с восстановлением моторики желчного пузыря составила 91,0 % (95% ДИ: 82,0–100,0), доля пациентов с восстановлением однородности желчи — 70,0 % (95% ДИ: 43,0–98,0). Доля пациентов с нормальной частотой стула через 3 недели приема гимекромона, 1200 мг/сут, увеличилась с 60,0 % (95% ДИ: 9,0–100,0) до 78,0 % (95% ДИ: 34,0–100,0). Монотерапия гимекрономом в дозах 600–1200 мг/сут характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Вероятность сохранения неоформленного стула на фоне 3-недельной терапии зависела от дозы гимекромона: в конце курса лечения симптом сохранялся у 23,0 и 0 % пациентов, принимавших 1200 или 600 мг/сут гимекромона соответственно.

Выводы. Курсовая терапия гимекрономом в полной терапевтической дозе 1200 мг/сут обеспечивает регресс ключевых клинических проявлений — билиарной боли и диспептических симптомов. Препарат способствует восстановлению моторной функции желчного пузыря, улучшению реологических свойств желчи, демонстрируя при этом хороший профиль переносимости. Полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения гимекромона при расстройствах билиарного тракта и поддерживают его использование в широкой клинической практике.

Ключевые слова: метаанализ, гимекромон, дисфункция желчевыводящих путей, постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль гимекромона в лечении дисфункции билиарного тракта: систематический обзор и метаанализ клинических исследований. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1995-5633>

The Role of Hymecromone in the Treatment of Biliary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

Alexey V. Okhlobystin*, Yulia O. Shulpekova, Oxana Yu. Zolnikova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: comprehensive assessment of the efficacy and safety of hymecromone in the treatment of biliary tract dysfunction.

Materials and methods. A systematic review and meta-analysis of observational studies ($n = 1117$) selected from 5 databases (Central Scientific Medical Library, eLibrary, PubMed, Google Academy, Cochrane Library) without restrictions on publication date, devoted to the study of the use of hymecromone in patients with biliary tract dysfunction, including gallstone disease.

Results. During the meta-analysis, it was found that three-week therapy with hymecromone, 1200 mg/day, was accompanied by a change in pain intensity by -48.51 mm (95 % confidence interval (95% CI): $-56.97 \dots -40.05$)

on the Visual Analog Scale. Improvement in quality of life was observed according to the “Bodily Pain” subscale of the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) with a mean increase of 21.69 points (95% CI: 18.23–25.16). Following three-week therapy with himecromone, 1200 mg/day, the proportion of patients with abdominal pain relief was 70.0 % (95% CI: 59.0–81.0), flatulence — 77.0 % (95% CI: 60.0–95.0), bitter taste — 74.0 % (95% CI: 54.0–93.0). The proportion of patients with improvement of gallbladder motility was 91.0 % (95% CI: 82.0–100.0), and the proportion of patients with restoration of bile homogeneity was 70.0 % (95% CI: 43.0–98.0). The proportion of patients with normal stool frequency increased from 60.0 % (95% CI: 9.0–100.0) to 78.0 % (95% CI: 34.0–100.0) after 3 weeks of himecromone therapy (1200 mg/day). Monotherapy with himecromone at doses of 600–1200 mg/day had a favorable safety profile. The probability of persistent unformed stool after 3 weeks of therapy was dose-dependent: at the end of treatment, the symptom persisted in 23.0 and 0 % of patients receiving 1200 or 600 mg/day of himecromone, respectively.

Conclusions. Course therapy with himecromone at the full therapeutic dose of 1200 mg/day results in regression of key clinical manifestations, including biliary pain and dyspeptic symptoms. The drug contributes to the restoration of gallbladder motility and improvement of bile rheological properties while demonstrating a favorable tolerability profile. These findings support the pathophysiological rationale for the use of himecromone in biliary tract disorders and reinforce its applicability in routine clinical practice.

Keywords: meta-analysis, himecromone, biliary tract dysfunction, postcholecystectomy syndrome, gallstone disease

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T. The Role of Himecromone in the Treatment of Biliary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1995-5633>

Введение

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей являются значимой проблемой здравоохранения. Согласно результатам международного исследования «Global Burden of Disease Study», охватывающего данные из 204 стран, в период с 1990 по 2021 гг. абсолютное число случаев заболеваний желчного пузыря и билиарного тракта увеличилось на 60,1 % (с 45,7 до 73,2 млн человек), абсолютное число смертей — на 71,7 % (до 131 тыс.) [1]. Доброкачественные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей диагностировали преимущественно у лиц в возрасте 35–74 лет (чаще в возрасте 55–59 лет), распространенность была выше у женщин [2].

Несмотря на тенденцию к снижению стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости и смертности, ожидается, что к 2035 г. абсолютное число случаев заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей увеличится на 20,3 %, число лет жизни (стандартизированных по возрасту), утраченных из-за болезни, инвалидности или преждевременной смерти (disability-adjusted life-years, DALY), — на 26,1 %, смертность — на 36,9 %. Указанные тенденции обуславливают необходимость реализации ряда ключевых мер, таких как усиление скрининга и раннее выявление пациентов групп высокого риска хирургического вмешательства, внедрение адаптированных региональных клинических рекомендаций, разработка и оптимизация эффективных терапевтических стратегий, а также коррекция модифицируемых факторов риска, таких как ожирение и нарушения питания [1].

Среди наиболее частых билиарных заболеваний выделяют острый холецистит, желчнокаменную

болезнь (ЖКБ), холангит, дискинезию желчевыводящих путей [3]. Согласно Римскому консенсусу IV, функциональные расстройства билиарного тракта, включая дискинезию желчного пузыря или сфинктера Одди, представляют собой состояния, которые клинически наиболее часто проявляются билиарной болью и не связаны с органической патологией [4, 5]. Дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей может протекать бессимптомно либо проявляться эпизодами тошноты, рвоты, спастической боли, вздутия живота, изжоги или нарушениями стула [3]. Частота дискинезии желчевыводящих путей достигает 10–20 %, при этом болеют преимущественно женщины. Практически у 1/3 пациентов, перенесших холецистэктомию на фоне ЖКБ, выявляют дисфункцию сфинктера Одди по данным инструментального обследования [5]. При клиническом обследовании симптомы отмечают не более чем у 5 % пациентов [3, 5].

Необходимость ранней диагностики функциональных расстройств билиарного тракта и обоснованного выбора эффективной терапии продиктована не только ухудшением качества жизни пациентов, но и существующим риском развития органической патологии (вплоть до формирования хронического воспаления, холелитиаза) при длительной персистенции и прогрессировании функциональных нарушений [6].

В клинической практике основой терапии функциональных нарушений билиарного тракта в первую очередь являются консервативные методы, включающие немедикаментозные подходы и фармакотерапию: спазмолитики, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), нейромодуляторы,

антидепрессанты, прокинетики, нестероидные противовоспалительные препараты [4–6]. Ведущая роль отводится спазмолитическим средствам (применяемым в виде монотерапии или в комбинации с УДХК), что обусловлено их эффективностью в купировании билиарной боли — ключевого симптома функциональных нарушений билиарного тракта [6].

Особое место среди спазмолитиков занимает гимекромон — производное кумарина, действие которого направлено на расслабление сфинктера Одди и сфинктера желчного протока, что способствует улучшению оттока желчи без влияния на уровень желчных кислот [7, 8]. Селективность спазмолитического эффекта гимекромона связана с повышением уровня циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечных клетках желчевыводящих протоков и сфинктера Одди [7]. Дополнительные противовоспалительные и холеретические свойства препарата, а также его способность снижать литогенный потенциал желчи, обеспечивать регуляцию уровня глюкозы в крови и липидного обмена определяют патогенетическую обоснованность применения гимекромона в лечении заболеваний билиарного тракта [5, 8].

С учетом накопленного клинического опыта применения гимекромона существует необходимость систематизации и критического анализа имеющихся данных, касающихся эффективности и безопасности препарата.

Цель исследования — проведение систематического обзора и метаанализа клинических исследований для обобщения и комплексной оценки данных об эффективности и безопасности гимекромона в терапии дисфункции билиарного тракта, в том числе при ЖКБ.

Материал и методы

Библиографический поиск клинических исследований эффективности и безопасности гимекромона в лечении билиарных расстройств был выполнен в ноябре 2025 г. без ограничений по дате публикации (дата последнего поиска — 11.11.2025). Поиск был проведен в следующих базах данных: электронный каталог Центральной научной медицинской библиотеки (ЦНМБ, <https://emll.ru/>), eLibrary (РИНЦ, <https://elibrary.ru/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Академия Google (Google Scholar, <https://scholar.google.com/>), Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, <https://www.cochranelibrary.com/>). Для отбора публикаций использовали международную модель PICO(S) [9]:

- **Популяция/Patient:** пациенты обоих полов в возрасте от 18 лет с дисфункцией билиарного тракта (в том числе дискинезией желчного пузыря и желчевыводящих путей, функциональным расстройством желчного пузыря или сфинктера

Одди, хроническим холециститом, дисфункцией сфинктера Одди, ЖКБ, постхолецистэктомическим синдромом, билиарным сладжем, билиарным панкреатитом);

- **Вмешательство/Intervention:** гимекромон в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами УДХК без ограничения продолжительности терапии;

- **Сравнение/Comparison:** исходное состояние до лечения; плацебо; стандартная терапия или активный контроль;

- **Исходы/Outcomes.** Эффективность: влияние на выраженность билиарной (абдоминальной) боли (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или другой шкале); на моторику желчного пузыря и желчевыводящих путей; на выраженность сопутствующих симптомов (диспепсия, изжога, горечь во рту, тошнота, рвота, вздутие живота, метеоризм, нарушение стула и др.); на параметры, характеризующие состояние содержимого желчного пузыря; на выраженность симптомов диспепсии; на литогенность желчи. Безопасность: влияние на частоту нежелательных явлений, в том числе на частоту боли в животе, нарушений стула, частоту осложнений ЖКБ;

- **Тип исследований / Study design:** интервенционные рандомизированные клинические исследования; проспективные/ретроспективные наблюдательные (неинтервенционные) исследования эффективности безопасности и (или) переносимости.

Поисковой стратегией было предусмотрено включение исследований, опубликованных на русском и английском языках. В качестве ключевых слов в ходе библиографического поиска использовали: «гимекромон» OR «4-метилумбеллиферон» (hymecromone OR 4-methylumbelliferone); «Одестон» (Odeston); «biliary tract disorder OR biliary tract disease OR biliary tract dysfunction OR gallstones OR biliary dyskinesia OR biliary tract dysmotility OR post-cholecystectomy syndrome OR functional biliary pain OR functional biliary disorder OR chronic cholecystitis OR biliary pain».

Исключались доклинические исследования, публикации с участием детей в возрасте до 18 лет; с участием беременных или кормящих грудью женщин; исследования, в которых пациентам гимекромон назначали в составе комбинированной терапии (за исключением препаратов УДХК); исследования фармакоэкономической эффективности или дизайна «случай — контроль»; систематические обзоры и метаанализы; публикации с неполной информацией; публикации в виде тезисов научных мероприятий (конгрессов, съездов, симпозиумов, конференций).

Отбор публикаций, включенных в систематический обзор и метаанализ, проводился в соответствии с положениями международного стандарта методологии систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [10].

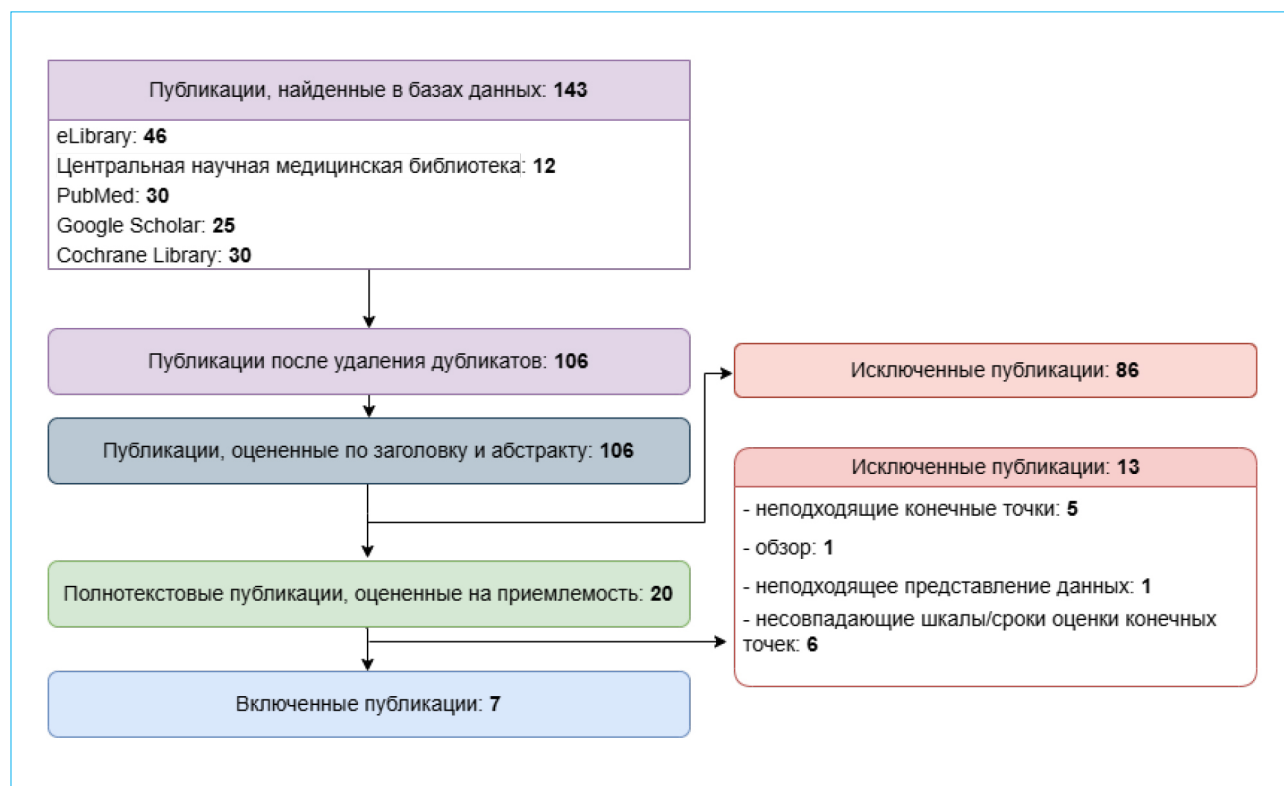


Рисунок 1. Диаграмма PRISMA для включения исследований

На основе указанных выше критериев библиографический поиск осуществлялся двумя рецензентами с последующим извлечением данных из публикаций. Этапы поиска и отбора исследований отражены в блок-схеме PRISMA (рис. 1).

Общий риск систематической ошибки в публикациях, включенных в анализ, независимо оценивался двумя исследователями с применением Методологического индекса для нерандомизированных исследований (The Methodological Index for Non-Randomized Studies, MINORS) из 8 пунктов. Критерии, по которым проводили оценку (от 0 до 2 баллов), включали: «четко определенная цель исследования»; «последовательное включение пациентов»; «проспективный сбор данных»; «конечные точки, соответствующие цели исследования»; «независимая оценка конечных точек»; «период наблюдения, соответствующий цели исследования»; «потери при наблюдении»; «проспективный расчет размера выборки» [11].

Статистический анализ был проведен с использованием статистической программы R (версия 4.4.2). Настоящий метаанализ выполнен на основе агрегированных данных опубликованных исследований.

Количественные конечные точки

Эффект рассчитывали как среднюю разницу (mean difference, MD) между исходным уровнем и соответствующей неделей исследования. Результаты представляли в виде MD и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Отрицательные

значения MD интерпретировались как снижение выраженности боли (улучшение).

Категориальные конечные точки

Для каждого исследования оценивали долю пациентов с событием. Обобщенную оценку представляли как суммарную долю (%) и 95% ДИ. Расчет относительных мер эффекта, таких как относительный риск (risk ratio, RR) / отношение шансов (odds ratio, OR), не применялся, поскольку отсутствовала сопоставимая контрольная группа в опубликованных исследованиях.

Модель метаанализа и объединение результатов

Объединение эффектов выполняли с использованием модели случайных эффектов, что позволяет учитывать межисследовательские различия истинных эффектов (различия в популяциях, дизайне, методах измерения и т. п.). Итоговый эффект вычисляли как взвешенное среднее индивидуальных оценок, где веса определялись дисперсией внутри исследования и оценкой межисследовательской дисперсии.

Оценка гетерогенности и согласованности

Гетерогенность между исследованиями оценивали по следующим показателям:

τ^2 — оценка межисследовательской дисперсии (гетерогенности истинного эффекта);

I^2 — доля общей вариативности, обусловленная истинной гетерогенностью, а не случайной ошибкой;

Q-критерий и соответствующее значение p — общий тест наличия гетерогенности.

Таблица 1. Основные характеристики исследований

Авторы, дата публикации	Суммарная оценка по MINORS	Дизайн	Популяция	Размер выборки*	Пол, n (%)		Возраст, лет	Режим дозирования гимекромона	Период наблюдения
					М	Ж			
Нересов А.В. и др., 2021 [16]	10	Многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное	Дисфункция билиарного тракта (первичная, на фоне хронического бескаменного холецистита или желчнокаменной болезни); билиарный сладж; функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии (вариант постхолецистэктомического синдрома)	89/788	279 (31,8 %)	598 (68,2 %)	46,0 ± 14,9	600/ 1200 мг/сут, 3 нед.	3 нед.
Барышникова Н.В. и др., 2021 [17]	10	Несравнительное наблюдательное	Функциональные расстройства билиарного тракта; постхолецистэктомический синдром	40	— (37,5 %)	— (62,5 %)	47,60 ± 7,94	1200 мг/сут, 3 нед.	1 мес.
Никитин И.Г. и др., 2023 [18]	11	Наблюдательное	Функциональные расстройства желчевыводящих путей; постхолецистэктомический синдром	78	28 (35,9 %)	50 (64,1 %)	38,9 ± 10,8	1200 мг/сут, 3 нед.	51 день
Минушкин О.Н. и др., 2024 [19]	10	Наблюдательное	Диспептическая форма желчнокаменной болезни	15/15	14 (46,7 %)	16 (53,3 %)	48,5 ± 15,7	600/ 1200 мг/сут, 3 нед.	3 нед.
Охлобыстин А.В. и др., 2019 [12, 14]	11	Открытое одноцентровое наблюдательное неинтервенционное	Хронический билиарный панкреатит и билиарный сладж	30	15 (50 %)	15 (50 %)	52,8 ± 15,3	1200 мг/сут, 3 нед.	3 нед.
Охлобыстин А.В. и др., 2021 [13, 15]	11	Неинтервенционное	Постхолецистэктомический синдром, дисфункция сфинктера Одди	13/13	2 (7,7 %)	24 (92,3 %)	57,4 ± 3,2	600/ 1200 мг/сут, 3 нед.	3 нед.
Бордин Д.С. и др., 2021 [20]	9	Неинтервенционное проспективное наблюдательное	Постхолецистэктомический синдром	18/18	2 (5,6 %)	34 (94,4 %)	59	600/ 1200 мг/сут, 3 нед.	90 дней

Примечание: MINORS — методологический индекс для нерандомизированных исследований; * — в случае двух значений данные приведены для доз 600 и 1200 мг/сут соответственно.

Представление результатов

Результаты метаанализа визуализировали с использованием «лесных графиков», где для каждого исследования приводили оценку эффекта с 95% ДИ, а также суммарную оценку по модели случайных эффектов.

Результаты

В анализ были включены 7 наблюдательных исследований ($n = 1117$), период наблюдения в среднем составил 21 день (максимально до 90 дней). Терапию гимекроном в монорежиме в суточной дозе 600 мг (половинная доза) назначали в общей сложности 283 пациентам, в дозе 1200 мг (полная доза) — 834. Включались опубликованные результаты исследований, а также для исследований А.В. Охлобыстина и соавт. (2019, 2021) [12, 13] — дополнительные данные из приложений к отчетам о клинических исследованиях (неопубликованные данные) [14, 15]. В таблице 1 суммированы основные характеристики исследований, в том числе общая оценка систематической ошибки по MINORS. Среди проанализированных публикаций не выявлено исследований, в которых суммарный балл по шкале MINORS снижался более чем на 50 % от максимально возможного. Максимальная суммарная оценка (16 баллов) не установлена ни для одной из публикаций, что связано преимущественно с отсутствием описания процедур применения слепого метода и расчета размера выборки. Несмотря на отсутствие крайне низких показателей по шкале MINORS (средняя общая оценка — около 10 баллов), выявленные методологические ограничения не позволяют полностью исключить наличие общего риска систематического смещения.

Эффективность терапии

Для повышения сопоставимости данных из различных исследований временные точки оценки параметров, близкие по сроку (3 или 4 недели),

были объединены, оценки боли по ВАШ приведены к единому формату 100-миллиметровой шкалы. Метаанализ включал оценку эффективности гимекромона в суточных дозах 600 и 1200 мг. В целях оптимизации объема рукописи в настоящей работе детально рассматриваются результаты анализа для дозы гимекромона 1200 мг/сут (максимальная суточная доза), которая использовалась в большинстве включенных исследований, с периодом наблюдения 3 недели, что соответствует стандартной длительности курса терапии гимекрономом.

Динамику интенсивности абдоминальной (билиарной) боли при оценке по ВАШ на фоне трехнедельной терапии гимекрономом оценили в ходе 3 исследований [16–18]. По данным метаанализа, лечение гимекрономом (1200 мг/сут) сопровождалось существенным снижением выраженности боли — на 48,51 мм от исходных значений (очень высокая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 55,16$; $I^2 = 99\%$; $Q = 198,08$; $p < 0,001$) (рис. 2).

По результатам метаанализа 3 исследований [12, 17, 18] терапия гимекрономом (1200 мг/сут) характеризовалась положительной динамикой качества жизни по данным подшкалы «Интенсивность боли» краткого опросника качества жизни из 36 пунктов (36-Item Short-Form Health Survey, SF-36). Увеличение оценки качества жизни составило 21,69 балла, что отражает снижение влияния боли на повседневную активность пациентов на фоне лечения (очень высокая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 8,9$; $I^2 = 95\%$; $Q = 43,83$; $p < 0,001$), (рис. 3).

Согласно объединенным данным семи наблюдательных исследований [12–15, 17, 18, 20] среди пациентов с абдоминальной болью на фоне проводимой терапии гимекрономом в суточной дозе 1200 мг купирование симптома достигалось в 70,0 % случаев (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,01$; $I^2 = 1\%$; $Q = 9,94$; $p = 0,041$), (рис. 4).

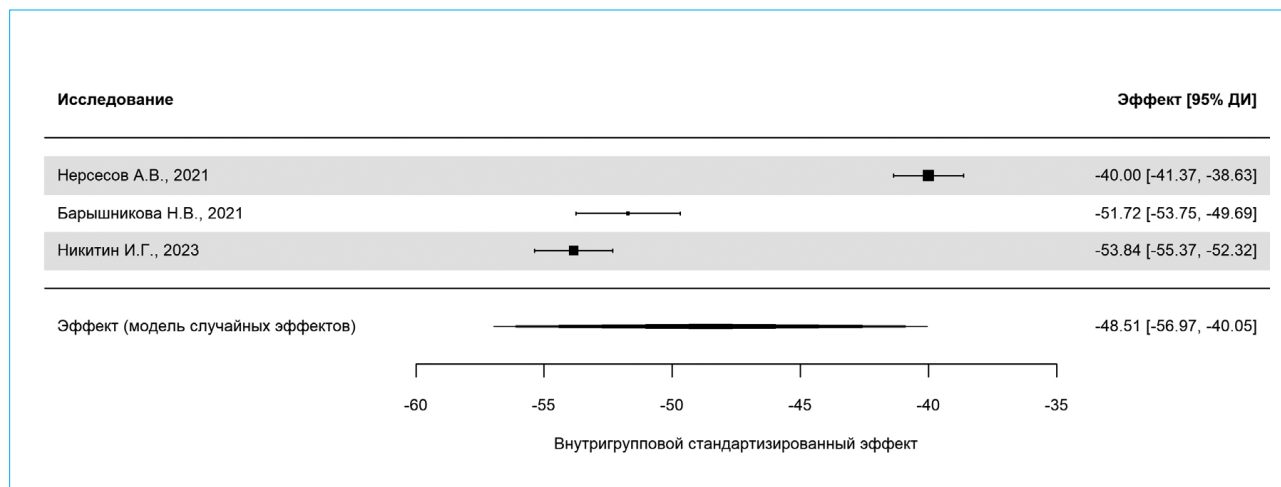


Рисунок 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ через 3 недели терапии гимекрономом в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

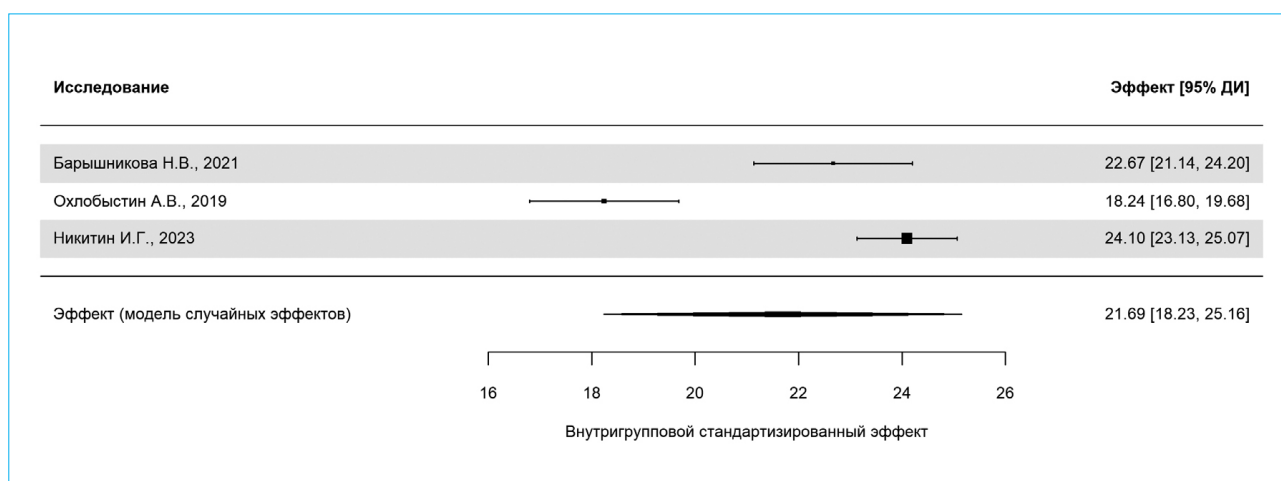


Рисунок 3. Динамика качества жизни (подшкала «Интенсивность боли» SF-36) через 3 недели терапии гимекроном в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

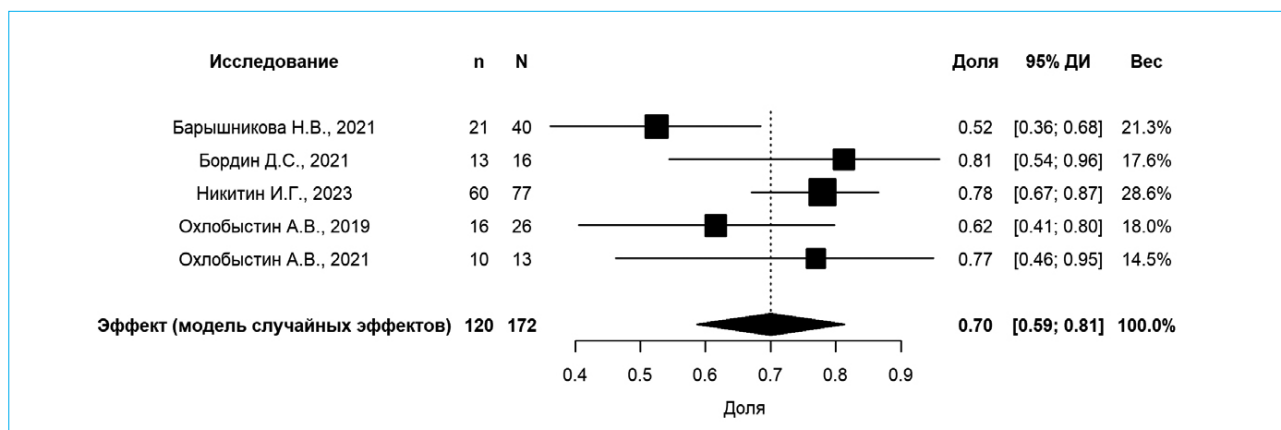


Рисунок 4. Частота купирования абдоминальной боли на фоне приема гимекромена в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

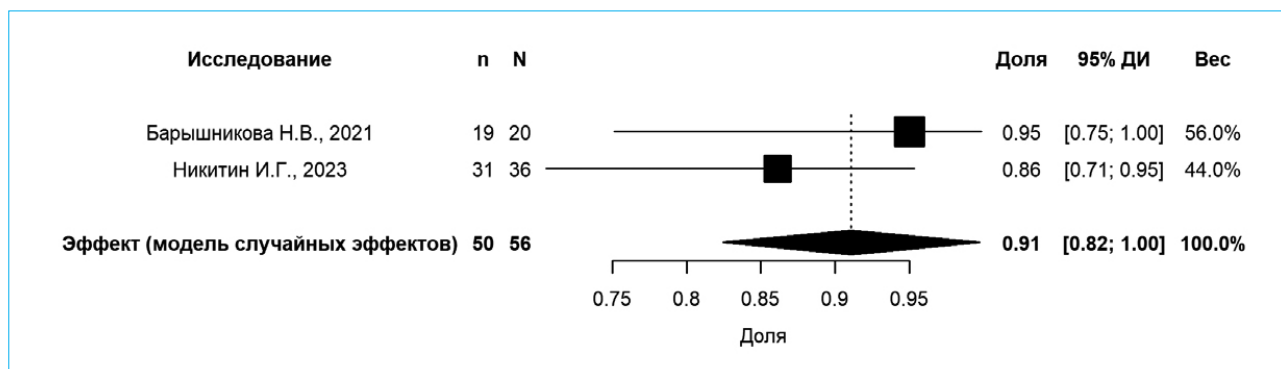


Рисунок 5. Частота восстановления моторики желчного пузыря на фоне приема гимекромена в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

Влияние гимекромена на показатели сократительной способности желчного пузыря, а также однородность желчи оценили в ходе двух исследований [17, 18]. По объединенным данным доля пациентов с восстановлением моторики желчного пузыря (по данным ультразвукового исследования)

составила 91,0 % (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0$ %; $Q = 1,39$; $p = 0,239$), доля пациентов с восстановлением однородности желчи — 70,0 % (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,03$; $I^2 = 1$ %; $Q = 4,72$; $p = 0,03$), (рис. 5 и 6).

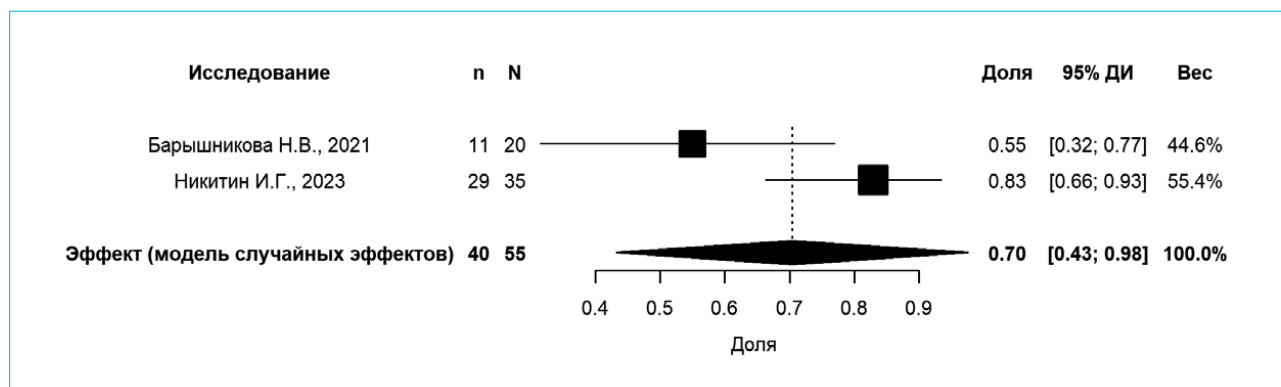


Рисунок 6. Частота восстановления однородности желчи на фоне приема гимекромона в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

Также была выполнена оценка влияния трехнедельной терапии гимекроном (1200 мг/сут) на симптомы, сопутствующие дисфункции билиарного тракта. По результатам анализа двух исследований [17, 18] доля пациентов с купированием метеоризма равнялась 77,0 % (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,01$; $I^2 = 1$ %; $Q = 4,32$; $p = 0,038$), (рис. 7).

На рисунке 8 представлены объединенные данные [17, 18, 20] частоты купирования горечи во рту через 3 недели применения гимекромона, показатель составил 74,0 % (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,02$; $I^2 = 1$ %; $Q = 6,84$; $p = 0,033$).

Согласно агрегированным данным двух исследований [16, 19] до начала лечения у 60,0 % пациентов,

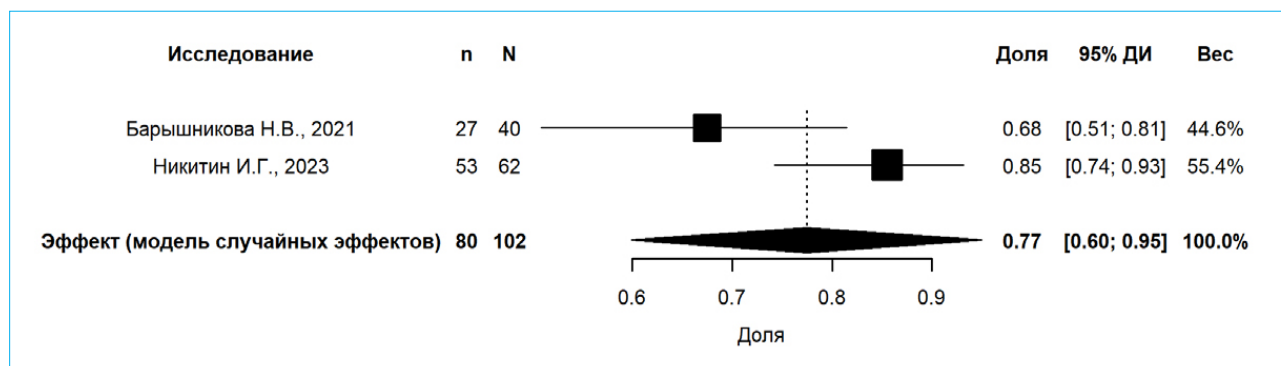


Рисунок 7. Частота купирования метеоризма на фоне приема гимекромона в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

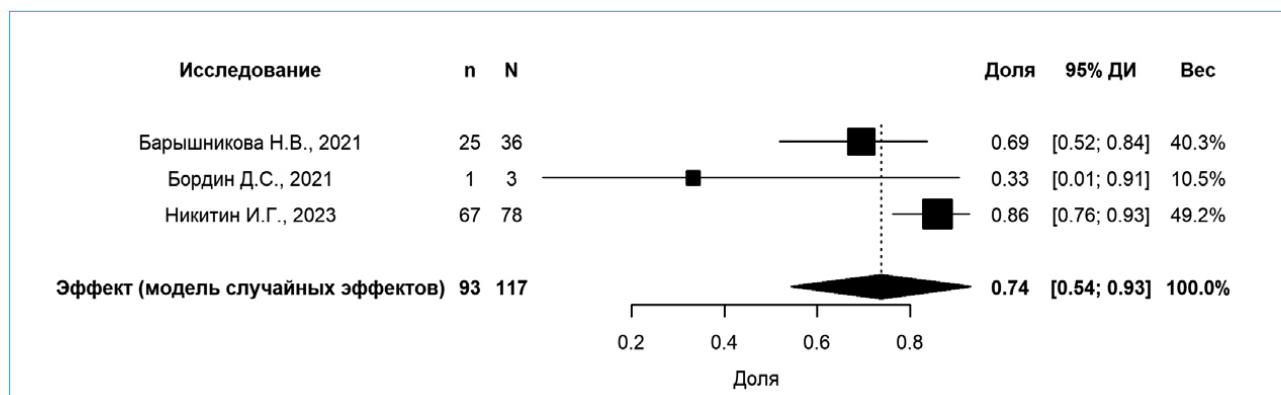


Рисунок 8. Частота купирования горечи во рту на фоне приема гимекромона в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

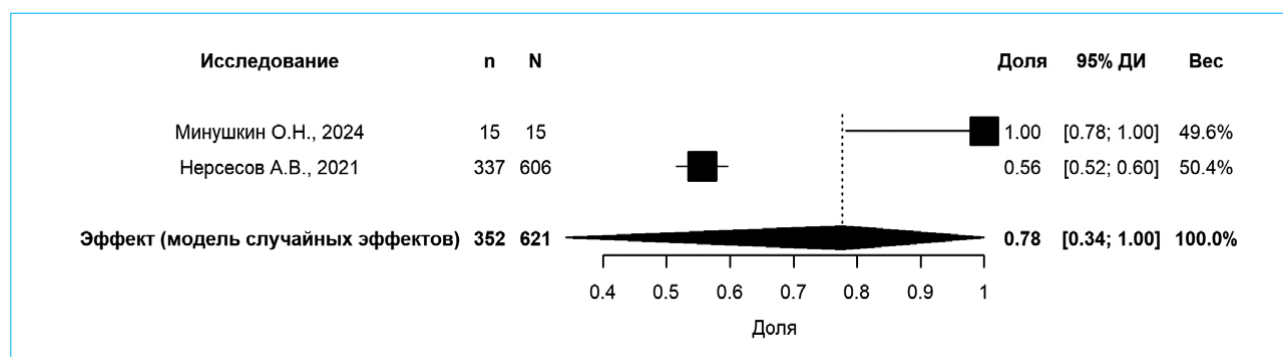


Рисунок 9. Частота нормального стула на фоне приема гимекромона в дозе 1200 мг/сут («лесной график»)

включенных в исследования, был отмечен нормальный стул (95% ДИ: 9,0–100,0). Через 3 недели применения гимекромона в дозе 1200 мг/сут показатель увеличился до 78,0 % (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,1$; $I^2 = 1$ %; $Q = 85,69$; $p < 0,001$), (рис. 9). Таким образом, проводимая терапия гимекромона сопровождается нормализацией стула у пациентов с дисфункцией билиарного тракта.

Безопасность терапии

По данным включенных в анализ клинических исследований трехнедельная монотерапия гимекромона в половинной (600 мг/сут) или полной (1200 мг/сут) дозе характеризовалась благоприятным профилем безопасности, появления новых жалоб или каких-либо клинически значимых

нежелательных реакций (в том числе со стороны параметров клинико-лабораторных исследований) не зарегистрировали [12, 15–20]. У пациентов с камнями в желчном пузыре не было зарегистрировано ни одного случая развития желчной колики [16, 19], переносимость терапии во всех исследованиях оценивали как отличную или хорошую.

По объединенным данным из двух исследований [16, 19] среди пациентов с диареей до начала терапии на фоне лечения гимекромона в дозе 1200 мг/сут симптом сохранялся в 23,0 % (179/608) случаев (низкая гетерогенность между исследованиями: $\tau^2 = 0,02$; $I^2 = 0$ %; $Q = 1,87$; $p = 0,171$). На фоне приема гимекромона в дозе 600 мг/сут случаев сохранения диареи не выявлено (0/76 (0,0 %); низкая гетерогенность между исследованиями:

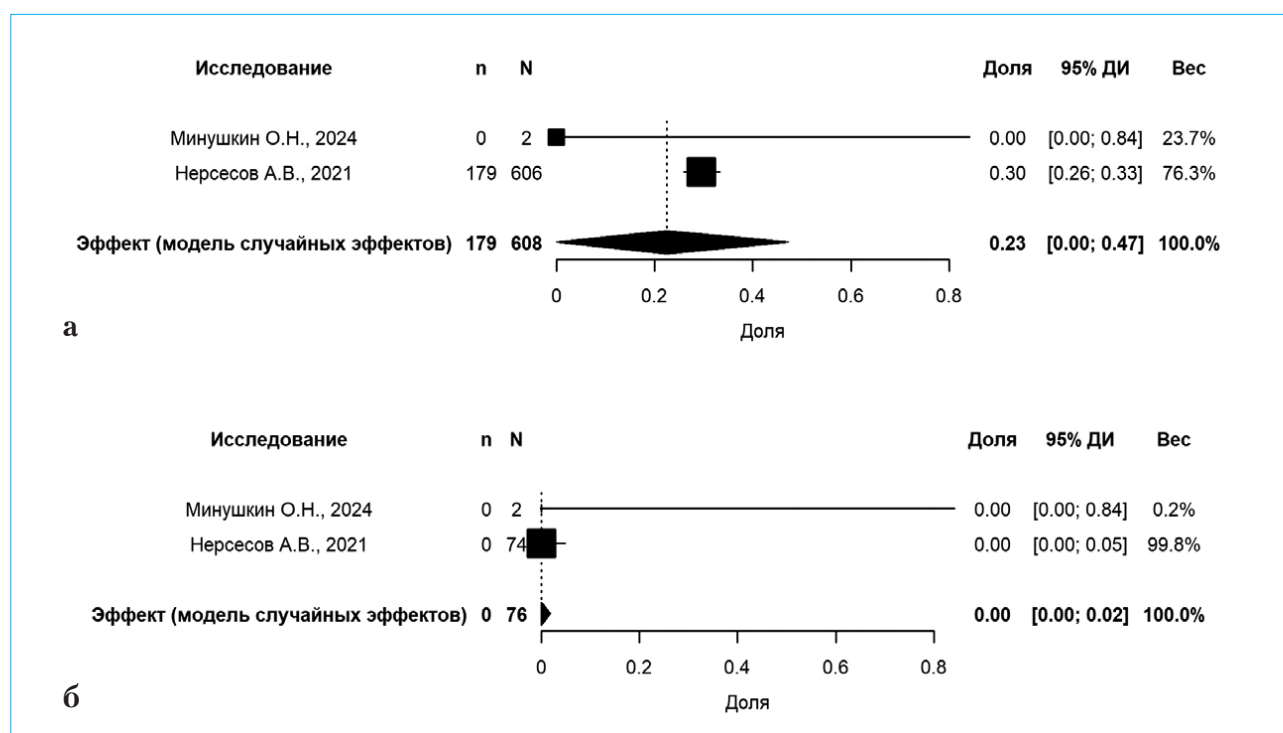


Рисунок 10. Частота сохранения диареи на фоне приема гимекромона в дозе 1200 (а) или 600 (б) мг/сут («лесной график»)

$\tau^2 = 0,02$; $I^2 = 0\%$; $Q = 0$; $p = 1$), (рис. 10). Таким образом, диарея носила дозозависимый характер при монотерапии гимекрономом, что может быть обусловлено увеличением объема поступающей в кишечник желчи.

Обсуждение

Основной целью настоящей работы была комплексная оценка эффективности и безопасности гимекрономона в терапии пациентов с дисфункцией билиарного тракта. В количественный анализ включены данные семи клинических исследований; при этом из-за разнородности используемых методов и шкал оценки параметров эффективности и безопасности, сроков наблюдения в анализ отдельных конечных точек было включено ограниченное количество исследований. В результате проведенного метаанализа показано существенное снижение интенсивности билиарной (абдоминальной) боли, а также увеличение на 70 % доли пациентов с купированием боли в животе на фоне курсового приема гимекрономона в полной дозе (1200 мг/сут). Эти эффекты согласуются с механизмом действия препарата, который заключается в селективном спазмолитическом действии, направленном исключительно на желчевыводящие пути, что приводит к устранению функционального препятствия оттоку желчи — фактора, провоцирующего билиарную боль, согласно Римским критериям IV [4]. Эффективность гимекрономона подтверждена как в монотерапии, так и при совместном применении с препаратами УДХК. Так, в сравнительных отечественных исследованиях добавление гимекрономона к УДХК в течение 3 недель сопровождалось более выраженным купированием абдоминальной боли у пациентов с хроническим бескаменным холециститом ($n = 368$) или билиарным сладжем ($n = 42$) по сравнению с терапией УДХК в монорежиме [21, 22]. При этом применение гимекрономона в полной дозе (1200 мг/сут) приводило к более выраженному клиническому эффекту, который проявлялся в более значимом влиянии на билиарную боль и симптомы диспепсии [13, 16, 20, 22]. Кроме того, в ходе метаанализа отмечено улучшение качества жизни пациентов, отраженное в увеличении показателя подшкалы «Интенсивность боли» опросника SF-36. Это подтверждает не только эффективность симптоматического действия препарата, но и клиническую значимость терапевтического эффекта гимекрономона в улучшении повседневной активности пациентов.

В результате анализа отмечена высокая эффективность гимекрономона в восстановлении однородности желчи, что имеет ключевое значение для профилактики литогенеза. Неоднородную эхогенную желчь (билиарный сладж), выявляемую по данным УЗИ, рассматривают как начальную стадию ЖКБ. В большинстве случаев билиарный сладж носит бессимптомный характер и часто

(около 60 % случаев) разрешается после устранения патогенетических факторов, однако его наличие также сопряжено с риском развития острого панкреатита, некалькулезного холецистита, острого холангита или желчной колики [23, 24]. Среди факторов, предотвращающих седиментацию компонентов желчи, можно выделить наличие у гимекрономона холеретического действия со способностью предупреждать кристаллизацию холестерина, а также влияние на моторику желчевыводящих путей, обеспечивающее полноценное опорожнение желчного пузыря. Данная патогенетическая взаимосвязь подтверждается результатами настоящего анализа: на фоне терапии гимекрономом установлена не только высокая частота нормализации реологии желчи (70,0 %), но и восстановление сократительной функции желчного пузыря более чем у 90,0 % пациентов, что позволяет рассматривать гимекромон как эффективное средство для комплексного воздействия на ключевые механизмы билиарного литогенеза.

Установленная в ходе настоящей работы высокая эффективность применения гимекрономона в полной дозе (1200 мг/сут) в отношении сопутствующих симптомов дисфункции билиарного тракта (купирование метеоризма, горечи во рту и нормализация стула), подтверждает его роль не только как миотропного спазмолитика, но и как препарата, комплексно улучшающего билиарную и сопряженную с ней пищеварительную функцию за счет наличия дополнительного холеретического действия. Терапия гимекрономом, направленная на коррекцию билиарной дисфункции, может приводить к регрессу широкого спектра часто неспецифичных диспепсических симптомов, что подтверждается в ранее опубликованных исследованиях, в частности, при добавлении гимекрономона к УДХК при лечении пациентов с билиарной патологией [22, 25].

В ходе проведенного анализа отмечен дозозависимый характер диареи при терапии гимекрономом, что, вероятно, обусловлено его холеретическим действием. При полной дозе (1200 мг/сут) диарея сохранялась у части пациентов (23,0 %), тогда как снижение дозы до 600 мг/сут сопровождалось полным устранением симптома. На фоне терапии гимекрономом в полной дозе (1200 мг/сут) при появлении диареи, которая не купируется в течение нескольких дней или вызывает выраженный дискомфорт у пациента, снижение дозы до половинной (600 мг/сут) является эффективной и безопасной стратегией оптимизации переносимости терапии. При этом терапия гимекрономом характеризовалась благоприятным профилем безопасности: серьезных нежелательных реакций, в том числе системных побочных эффектов, характерных для спазмолитических препаратов системного действия, таких как снижение артериального давления или атонические запоры, на фоне курсовой терапии в полной или половинной дозе не зарегистрировано. Отсутствие признаков гепатотоксичности, в том числе по данным клинико-лабораторных

исследований, позволяет рассматривать гимекромон как безопасное лекарственное средство у пациентов с билиарной дисфункцией и сопутствующими компенсированными заболеваниями печени.

Таким образом, результаты проведенного метаанализа демонстрируют, что курсовой прием гимекромона служит патогенетически обоснованной и клинически эффективной стратегией для лечения пациентов с дисфункцией билиарного тракта.

При интерпретации результатов настоящего метаанализа следует учитывать ряд ограничений. Включенные исследования носили преимущественно наблюдательный характер с относительно небольшим размером выборки; в исследованиях использовали различные шкалы оценки исходов, что определяло ограничения при количественном объединении данных. Кроме того, значительная часть оцениваемых конечных точек имела категориальный, а не количественный характер, что позволяет оценивать только факт наличия или отсутствия эффекта.

Исследования, включенные в анализ количественных параметров (интенсивность боли по ВАШ, динамика качества жизни по подшкале «Интенсивность боли» опросника SF-36), характеризовались высокой гетерогенностью, что может объясняться различиями в популяциях пациентов, объемах выборки, исходной выраженности симптомов. Другим методологическим ограничением является то, что настоящий метаанализ основан на данных наблюдательных исследований с дизайном «до — после» без контрольной группы, что не позволяет сделать однозначный вывод

о причинно-следственной связи между проводимой терапией и наблюдаемыми эффектами. Также нельзя полностью исключить риск систематического смещения на основании оценки методологического качества включенных в анализ публикаций. Несмотря на методологические ограничения, настоящая работа предоставляет важные обобщенные данные об эффективности и безопасности гимекромона в условиях реальной клинической практики.

Выводы

На основании проведенного систематического обзора и метаанализа можно заключить, что гимекромон является эффективным и безопасным средством для лечения заболеваний билиарного тракта. Его терапевтические эффекты, включая снятие спазма желчевыводящих путей, купирование билиарной боли, восстановление моторики желчного пузыря и улучшение реологических свойств желчи, а также уменьшение выраженности диспепсических расстройств (метеоризм, горечь во рту, нарушения стула), имеют патогенетическое обоснование и подтверждаются результатами включенных в анализ исследований.

С учетом благоприятного и управляемого профиля безопасности гимекромон может быть препаратом выбора для консервативной терапии у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей, в том числе функциональными расстройствами билиарного тракта, ЖКБ, постхолецистэктомическим синдромом, хроническим некалькулезным холециститом.

Литература / References

1. Dai F., Cai Y., Yang S., Zhang J., Dai Y. Global burden of gallbladder and biliary diseases (1990–2021) with healthcare workforce analysis and projections to 2035. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):249. DOI: 10.1186/s12876-025-03842-x
2. Zheng Y., Duan Y., He X., Luo H., Zheng X. Global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract diseases: A systematic analysis of prevalence, incidence, deaths, and disability-adjusted life years with projections to 2050. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2025;29(4):424–40. DOI: 10.14701/ahbps.25-142
3. Wilkins T., Agabin E., Varghese J., Talukder A. Gallbladder dysfunction: Cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia. *Prim Care.* 2017;44(4):575–97. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.002
4. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулъпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpeko Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
6. Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В., Привезенцев Д.В., Андреев Д.Н. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2020;11:116–23. [Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu., Zaborovskiy A.V., Privezentsev D.V., Andreev D.N. Functional disorders of the biliary tract: Modern diagnostic criteria and principles of pharmacotherapy. *Medical Council.* 2020;11:116–23. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-116-123
7. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(5):66–74. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(5):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74
8. Плотникова Е.Ю. Известный и неизвестный гимекромон. *Consilium Medicum.* 2024;26(5):324–30. [Plotnikova E.Yu. Known and unknown hymecromone: A review. *Consilium Medicum.* 2024;26(5):324–30. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877
9. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0

10. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
11. Slim K., Nini E., Forestier D., Kwiakowski F., Panis Y., Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712–6. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
12. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone efficacy in the treatment of biliary pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(5):26–35. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
13. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):37–44. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T. Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
14. Отчет по результатам научно-исследовательской работы: Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. 2016. (Неопубликованные данные). [Research report: Efficiency of using the drug Hymecromone in biliary pancreatitis. 2016. (Unpublished data) (In Russ.)].
15. Отчет по результатам научно-исследовательской работы: Неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование с целью сравнения эффективности применения у пациентов по зарегистрированным показаниям лекарственного препарата Одестон в дозах 600 мг в сутки и 1200 мг в сутки, таблетки производства Пабяницкого фармацевтического завода Польфа АО, Польша. 2021. (Неопубликованные данные). [Research report: A non-interventional prospective observational study to compare the efficacy of Odeston tablets in patients for registered indications at doses of 600 mg and 1200 mg per day, manufactured by the Pabianice Pharmaceutical Plant Polfa SA, Poland. 2021. (Unpublished data) (In Russ.)].
16. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):34–50. [Nersesov A.V., Kaybullayeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al. Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):34–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
17. Барышникова Н.В., Соусова Я.В. Эффективность монотерапии Гимекроном-СЗ в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит.* 2021;(40):14–20. [Baryshnikova N.V., Sousova Ya.V. Effectiveness of hymecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet.* 2021;(40):14–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-40-14-20
18. Никитин И.Г., Саликов А.В., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. Монотерапия гимекрономом пациентов с патологией билиарного тракта: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Лечебное дело.* 2023;3:34–40. [Nikitin I.G., Salikov A.V., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu. Hymecromone monotherapy in patients with biliary tract disorders: Clinical efficacy and safety profile. *Lechebnoe Delo.* 2023;3:34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12983
19. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г., Кручинина М.А., Чугуникова Л.И. Желчнокаменная болезнь: возможности современной фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2022;18(15):95–102. [Minushkin O.N., Maslovskii L.V., Topchiy T.B., Burdina E.G., Kruchinina M.A., Chugunnikova L.I. Gallstone disease: Current pharmacotherapy options. *Medical Council.* 2024;18(15):95–102. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-421
20. Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(39):34–8. [Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E.Ya., Kukoleva E.O., Lashko M.L., Chebotareva M.V., et al. Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2021;17(39):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
21. Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Корищева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекрономом у больных с билиарным сладжем 2 стадии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;10:94–8. [Selezneva E.Y., Mechetina T.A., Orlova Y.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al. A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;10:94–8. (In Russ.)].
22. Каримов М.М., Рустамова М.Т., Собирова Г.Н., Хайруллаева С.С. Оценка клинической эффективности использования гимекромона в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой при билиарной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024;3:65–70. [Karimov M.M., Rustamova M.T., Sobirova G.N., Khairullayeva S.S. Assessment of the clinical effectiveness of use of hymecromone in combination with ursodeoxycholic acid in biliary pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;3:65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-65-70
23. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.H. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res.* 2018;2(4):186–99. DOI: 10.1016/j.livres.2018.10.001
24. Hill P.A., Harris R.D. Clinical importance and natural history of biliary sludge in outpatients. *J Ultrasound Med.* 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
25. Хохлачева Н.А. Консервативная терапия пациентов с желчнокаменной болезнью. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* 2020;2:63–6. [Khokhlacheva N.A. Conservative treatment of patients with cholelithiasis. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples.* 2020;2:63–6. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Университетской клинической больницы № 2 по науке и инновационной деятельности; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science and Innovation in University Clinical Hospital No. 2; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Chief of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 18.02.2026 Принята: 30.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 18.02.2026 Accepted: 30.03.2026 Published: 30.04.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Role of Hymecromone in the Treatment of Biliary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

Alexey V. Okhlobystin*, Yulia O. Shulpekova, Oxana Yu. Zolnikova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: comprehensive assessment of the efficacy and safety of hymecromone in the treatment of biliary tract dysfunction.

Materials and methods. A systematic review and meta-analysis of observational studies ($n = 1117$) selected from 5 databases (Central Scientific Medical Library, eLibrary, PubMed, Google Academy, Cochrane Library) without restrictions on publication date, devoted to the study of the use of hymecromone in patients with biliary tract dysfunction, including gallstone disease.

Results. During the meta-analysis, it was found that three-week therapy with hymecromone, 1200 mg/day, was accompanied by a change in pain intensity by -48.51 mm (95 % confidence interval (95% CI): $-56.97...-40.05$) on the Visual Analog Scale. Improvement in quality of life was observed according to the "Bodily Pain" subscale of the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) with a mean increase of 21.69 points (95% CI: 18.23–25.16). Following three-week therapy with hymecromone, 1200 mg/day, the proportion of patients with abdominal pain relief was 70.0 % (95% CI: 59.0–81.0), flatulence — 77.0 % (95% CI: 60.0–95.0), bitter taste — 74.0 % (95% CI: 54.0–93.0). The proportion of patients with improvement of gallbladder motility was 91.0 % (95% CI: 82.0–100.0), and the proportion of patients with restoration of bile homogeneity was 70.0 % (95 % CI: 43.0–98.0). The proportion of patients with normal stool frequency increased from 60.0 % (95% CI: 9.0–100.0) to 78.0 % (95% CI: 34.0–100.0) after 3 weeks of hymecromone therapy (1200 mg/day). Monotherapy with hymecromone at doses of 600–1200 mg/day had a favorable safety profile. The probability of persistent unformed stool after 3 weeks of therapy was dose-dependent: at the end of treatment, the symptom persisted in 23.0 and 0 % of patients receiving 1200 or 600 mg/day of hymecromone, respectively.

Conclusions. Course therapy with hymecromone at the full therapeutic dose of 1200 mg/day results in regression of key clinical manifestations, including biliary pain and dyspeptic symptoms. The drug contributes to the restoration of gallbladder motility and improvement of bile rheological properties while demonstrating a favorable tolerability profile. These findings support the pathophysiological rationale for the use of hymecromone in biliary tract disorders and reinforce its applicability in routine clinical practice.

Keywords: meta-analysis, hymecromone, biliary tract dysfunction, postcholecystectomy syndrome, gallstone disease

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T. The Role of Hymecromone in the Treatment of Biliary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1995-5633>

Роль гимекромона в лечении дисфункции билиарного тракта: систематический обзор и метаанализ клинических исследований

А.В. Охлобыстин*, Ю.О. Шульпекова, О.Ю. Зольникова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: комплексная оценка эффективности и безопасности гимекромона при лечении дисфункции билиарного тракта.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор и метаанализ 7 наблюдательных исследований ($n = 1117$), отобранных из 5 баз данных (Центральная научная медицинская библиотека, eLibrary, PubMed, Академия Google, Cochrane Library) без ограничений по дате публикации, посвященных изучению применения гимекромона у пациентов с дисфункцией билиарного тракта, в том числе при желчнокаменной болезни.

Результаты. В ходе метаанализа установлено, что трехнедельная терапия гимекромона, 1200 мг/сут, сопровождалась изменением интенсивности боли на $-48,51$ мм (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): $-56,97...-40,05$) по визуальной аналоговой шкале. Выявлено улучшение качества жизни по подшкале «Интенсивность боли» краткого опросника качества жизни из 36 пунктов (SF-36) на 21,69 балла (95% ДИ:

18,23–25,16). На фоне трехнедельной терапии гимекрономом, 1200 мг/сут, доля пациентов с купированием абдоминальной боли составила 70,0 % (95% ДИ: 59,0–81,0), метеоризма — 77,0 % (95% ДИ: 60,0–95,0), чувства горечи во рту — 74,0 % (95% ДИ: 54,0–93,0). Доля пациентов с восстановлением моторики желчного пузыря составила 91,0 % (95% ДИ: 82,0–100,0), доля пациентов с восстановлением однородности желчи — 70,0 % (95% ДИ: 43,0–98,0). Доля пациентов с нормальной частотой стула через 3 недели приема гимекромона, 1200 мг/сут, увеличилась с 60,0 % (95% ДИ: 9,0–100,0) до 78,0 % (95% ДИ: 34,0–100,0). Монотерапия гимекрономом в дозах 600–1200 мг/сут характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Вероятность сохранения неоформленного стула на фоне 3-недельной терапии зависела от дозы гимекромона: в конце курса лечения симптом сохранялся у 23,0 и 0 % пациентов, принимавших 1200 или 600 мг/сут гимекромона соответственно.

Выводы. Курсовая терапия гимекрономом в полной терапевтической дозе 1200 мг/сут обеспечивает регресс ключевых клинических проявлений — билиарной боли и диспептических симптомов. Препарат способствует восстановлению моторной функции желчного пузыря, улучшению реологических свойств желчи, демонстрируя при этом хороший профиль переносимости. Полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения гимекромона при расстройствах билиарного тракта и поддерживают его использование в широкой клинической практике.

Ключевые слова: метаанализ, гимекромон, дисфункция желчевыводящих путей, постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль гимекромона в лечении дисфункции билиарного тракта: систематический обзор и метаанализ клинических исследований. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1995-5633>

Introduction

Gallbladder and biliary tract diseases represent a significant healthcare burden. According to the Global Burden of Disease Study encompassing data from 204 countries, the absolute number of gallbladder and biliary tract disease cases increased by 60.1 % between 1990 and 2021 (from 45.7 to 73.2 million people), with absolute deaths increasing by 71.7 % (to 131,000) [1]. Benign gallbladder and biliary tract diseases were predominantly diagnosed in individuals aged 35–74 years (most commonly at 55–59 years), with higher prevalence in women [2].

Despite the trend toward declining age-standardized incidence and mortality rates, it is projected that by 2035, the absolute number of gallbladder and biliary tract disease cases will increase by 20.3 %, disability-adjusted life-years (DALY) will increase by 26.1 %, and mortality will increase by 36.9 %. These trends necessitate implementation of key measures including enhanced screening and early identification of high-risk surgical patients, implementation of adapted regional clinical guidelines, development and optimization of effective therapeutic strategies, and correction of modifiable risk factors such as obesity and nutritional disorders [1].

The most common biliary diseases include acute cholecystitis, cholelithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia [3]. According to the Rome IV Consensus, functional biliary tract disorders, including gallbladder dyskinesia or sphincter of Oddi dysfunction, represent conditions that clinically most commonly present with biliary pain

and are not associated with organic diseases [4, 5]. Gallbladder and biliary tract dysfunction may be asymptomatic or manifest as episodes of nausea, vomiting, spastic abdominal pain, bloating, heartburn, or bowel movement disorders [3]. The frequency of biliary dyskinesia reaches 10–20 %, predominantly affecting women. Approximately one-third of patients who undergo cholecystectomy for cholelithiasis develop sphincter of Oddi dysfunction according to instrumental data [5]. Clinical symptoms are noted in no more than 5 % of patients during clinical evaluation [3, 5].

The necessity for early diagnosis of functional biliary tract disorders and evidence-based selection of effective therapy is determined not only by deterioration in patients' quality of life but also by the existing risk of developing organic pathology (including chronic inflammation and cholelithiasis formation) with prolonged persistence and progression of functional disorders [6].

In clinical practice, the basis of functional biliary tract disorder therapy primarily consists of conservative methods, including lifestyle modification and pharmacotherapy — antispasmodics, ursodeoxycholic acid (UDCA) preparations, neuromodulators, antidepressants, prokinetics, and nonsteroid anti-inflammatory drugs [4–6]. The leading role is assigned to antispasmodic agents (used as monotherapy or in combination with UDCA), which is due to their efficacy in relieving biliary pain — the key symptom of functional biliary tract disorders [6].

Among antispasmodics, hymecromone — a coumarin derivative whose action is directed at relaxing the sphincter of Oddi and bile duct sphincter, facilitating normal bile emptying without affecting bile acid levels occupies a special place [7, 8]. The selectivity of hymecromone's antispasmodic effect is related to increased levels of cyclic mononucleotides and nitric oxide in smooth muscle cells of the bile ducts and sphincter of Oddi [7]. Additional anti-inflammatory and choleretic properties of the drug, as well as its ability to reduce bile lithogenic potential, regulate blood glucose levels and lipid metabolism, determine the pathogenetic rationale for hymecromone use in biliary tract disease treatment [5, 8].

Taking into account the accumulated clinical experience of hymecromone application, there is a need for systematization and critical analysis of existing data regarding the drug's efficacy and safety.

Aim of the study — to conduct a systematic review and meta-analysis of clinical studies for comprehensive evaluation of efficacy and safety data for hymecromone in the treatment of biliary tract dysfunction, including cholelithiasis.

Materials and methods

Bibliographic search for clinical studies of hymecromone efficacy and safety in treating biliary disorders was performed in November 2025 without publication date restrictions (last search date — November 11, 2025). The search was conducted in the following databases: Central Scientific Medical Library electronic catalog (<https://emll.ru/>), eLibrary/RSCI (<https://elibrary.ru/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), and Cochrane Library / The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (<https://www.cochranelibrary.com/>). The international PICO(S) model was used for publication selection [9]:

- **Population/Patients:** Patients of both sexes aged 18 years and older with biliary tract dysfunction (including gallbladder and biliary dyskinesia, functional gallbladder or sphincter of Oddi disorders, chronic cholecystitis, sphincter of Oddi dysfunction, cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, biliary sludge, biliary pancreatitis);

- **Intervention:** Hymecromone as monotherapy or in combination with UDCA preparations without treatment duration restrictions;

- **Comparison:** Baseline condition before treatment; placebo; standard therapy or active control;

- **Outcomes.** Efficacy: effect on biliary (abdominal) pain intensity (by visual analog scale

(VAS) or other scales); on gallbladder and biliary tract motility; on associated symptom severity (dyspepsia, heartburn, bitter taste, nausea, vomiting, abdominal bloating, flatulence, bowel disorders, etc.); on parameters characterizing gallbladder content; on dyspeptic symptoms severity; on bile lithogenicity. Safety: effect on adverse event frequency, including abdominal pain frequency, bowel disorders, cholelithiasis complication frequency;

- **Study design:** Interventional randomized clinical trials; prospective/retrospective observational (non-interventional) efficacy and/or safety and tolerability studies.

The search strategy included studies published in Russian and English. Keywords used during bibliographic search included: “hymecromone” OR “4-methylumbelliferone”; “Odeston”; “biliary tract disorder” OR “biliary tract disease” OR “biliary tract dysfunction” OR “gallstones” OR “biliary dyskinesia” OR “biliary tract dysmotility” OR “postcholecystectomy syndrome” OR “functional biliary pain” OR “functional biliary disorder” OR “chronic cholecystitis” OR “biliary pain.”

Preclinical studies, publications involving children under 18 years, pregnant or breastfeeding women; studies where patients received hymecromone as part of combination therapy (except UDCA preparations); pharmacoeconomic efficacy or case-control design studies; systematic reviews and meta-analyses; publications with incomplete information; abstracts of scientific events (congresses, conferences, symposia) were excluded.

Publication selection for the systematic review and meta-analysis was conducted according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) international standard methodology [10]. Based on the above mentioned criteria, bibliographic search was performed by two reviewers with subsequent data extraction from publications. Search and selection stages are reflected in the PRISMA flow chart (Fig. 1).

Overall risk of systematic bias in publications included in the analysis was independently assessed by two investigators using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) 8-point scale. Assessment criteria (0 to 2 points each) included: “clearly stated aim”; “consecutive patient inclusion”; “prospective data collection”; “endpoints appropriate to study aim”; “unbiased assessment of endpoints”; “follow-up period appropriate to study aim”; “loss to follow-up”; “prospective calculation of sample size” [11].

Statistical analysis was conducted using R statistical software (version 4.4.2). This meta-analysis

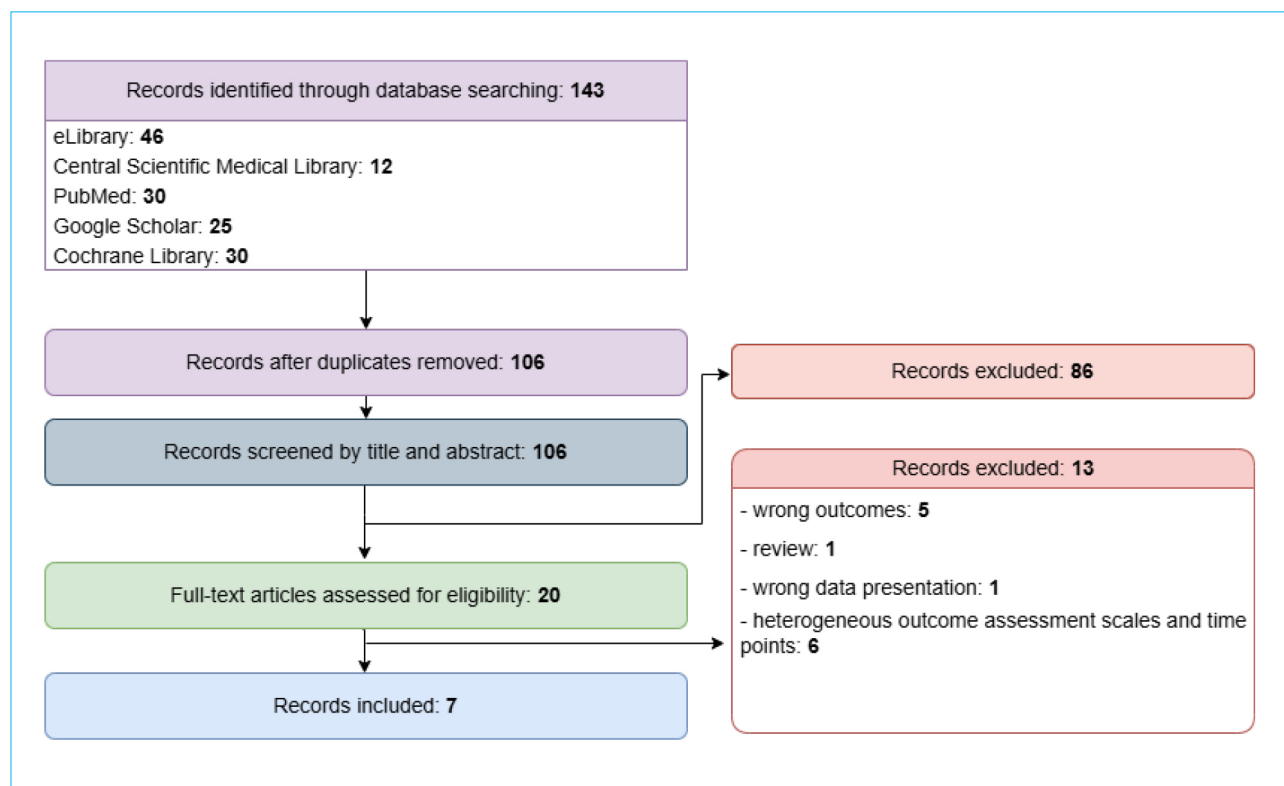


Figure 1. PRISMA flow chart for study inclusion

was performed based on aggregated data from published studies.

Quantitative endpoints

Effect was calculated as mean difference (MD) between baseline and corresponding study week. Results were presented as MD and 95% confidence interval (95% CI). Negative MD values were interpreted as pain reduction (improvement).

Categorical endpoints

For each study, the proportion of patients with an event was assessed. Pooled estimates were presented as summary proportion (%) and 95% CI. Calculation of relative effect measures such as risk ratio (RR)/odds ratio (OR) was not applied due to absence of comparable control groups in published studies.

Meta-analysis model and result pooling

Effect pooling was performed using random effects models, allowing for inter-study differences in true effects (differences in populations, design, measurement methods, etc.). Final effect was calculated as weighted average of individual estimates, where weights were determined by within-study variance and inter-study variance estimation.

Heterogeneity and consistency assessment

Inter-study heterogeneity was assessed using the following indicators:

τ^2 – inter-study variance estimate (true effect heterogeneity);

I^2 – proportion of total variability due to true heterogeneity rather than random error;

Q-statistic and corresponding p -value – general heterogeneity test.

Result presentation

Meta-analysis results were visualized using forest plots, showing effect estimates with 95% CI for each study and summary estimates using random effects models.

Results

Seven observational studies ($n = 1117$) were included in the analysis, with an average follow-up period of 21 days (maximum – 90 days). Hymecromone monotherapy at a daily dose of 600 mg (half dose) was prescribed to 283 patients total, and at 1200 mg (full dose) to 834 patients. Published study results were included, as well as additional data from clinical study report appendices (unpublished data) for studies by A.V. Okhlobystin et al. (2019, 2021) [12–15]. Table 1 summarizes main study characteristics, including overall MINORS systematic bias assessment. Among analyzed publications, no studies were identified where the total MINORS score

Table 1. General characteristics of the studies

Authors, date of publication	Total MINORS score	Design	Population	Sample size*	Gender, n (%)		Age, years	Hymecromone dosage regimen	Follow-up
					male	female			
Nersesov et al., 2021 [16]	10	Multicenter prospective observational non-interventional	Biliary tract dysfunction (primary or associated with chronic acalculous cholecystitis or cholelithiasis), biliary sludge; postcholecystectomy sphincter of Oddi dysfunction (a variant of postcholecystectomy syndrome)	89/788	279 (31.8 %)	598 (68.2 %)	46.0 ± 14.9	600/1200 mg/day for 3 weeks	3 weeks
Baryshnikova et al., 2021 [17]	10	Non-comparative observational	Functional disorders of the biliary tract; postcholecystectomy syndrome	40	— (37.5 %)	— (62.5 %)	47.60 ± 7.94	1200 mg/day for 3 weeks	1 month
Nikitin et al., 2023 [18]	11	Observational	Functional disorders of the biliary tract; postcholecystectomy syndrome	78	28 (35.9 %)	50 (64.1 %)	38.9 ± 10.8	1200 mg/day for 3 weeks	51 days
Minushkin et al., 2024 [19]	10	Observational	Dyspeptic form of cholelithiasis	15/15	14 (46.7 %)	16 (53.3 %)	48.5 ± 15.7	600/1200 mg/day for 3 weeks	3 weeks
Okhlobystin et al., 2019 [12,14]	11	Open single-center observational non-interventional	Chronic biliary pancreatitis; biliary sludge	30	15 (50 %)	15 (50 %)	52.8 ± 15.3	1200 mg/day for 3 weeks	3 weeks
Okhlobystin et al., 2021 [13,15]	11	Non-interventional	Postcholecystectomy syndrome; sphincter of Oddi dysfunction	13/13	2 (7.7 %)	24 (92.3 %)	57.4 ± 3.2	600/1200 mg/day for 3 weeks	3 weeks
Bordin et al., 2021 [20]	9	Non-interventional prospective observational	Postcholecystectomy syndrome	18/18	2 (5.6 %)	34 (94.4 %)	59	600/1200 mg/day for 3 weeks	90 days

Note: MINORS – The Methodological Index for Non-Randomized Studies; * – in the case of two values, data are presented for the 600 and 1200 mg/day doses, respectively.

decreased by more than 50 % from the maximum possible. Maximum total score (16 points) was not established for any publication, primarily related to absence of blinding procedure descriptions and sample size calculations. Despite the absence of extremely low MINORS scores (average total score approximately 10 points), identified methodological limitations do not completely exclude the presence of general systematic bias risk.

Treatment efficacy

To enhance comparability of the data from different studies, similar assessment time points (3 or 4 weeks) were combined, and VAS pain assessments were standardized to 100 mm scale format. The meta-analysis included efficacy evaluation of hymecromone at daily doses of 600 and 1200 mg. To optimize manuscript volume, this publication details analysis results for the 1200 mg/day hymecromone dose (maximum daily dose) used in most included studies, with a 3-week follow-up period corresponding to standard hymecromone course duration.

Abdominal (biliary) pain intensity dynamics assessed by VAS during three-week hymecromone therapy were evaluated in three studies [16–18]. According to meta-analysis data, treatment with hymecromone (1200 mg/day) was accompanied by substantial pain reduction – 48.51 mm from baseline values (very high inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 55.16$; $I^2 = 99\%$; $Q = 198.08$; $p < 0.001$) (Fig. 2).

According to meta-analysis results from 3 studies [12, 17, 18], therapy with hymecromone (1200 mg/day) was characterized by positive quality of life dynamics based on the “Bodily Pain” subscale of the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Quality of life score increase was 21.69 points, reflecting reduced pain impact

on patients’ daily activities during treatment (very high inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 8.9$; $I^2 = 95\%$; $Q = 43.83$; $p < 0.001$) (Fig. 3).

According to pooled data from 7 observational studies [12–15, 17, 18, 20], among patients with abdominal pain during hymecromone therapy at 1200 mg daily dose, symptom relief was achieved in 70.0 % of cases (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $I^2 = 1\%$; $Q = 9.94$; $p = 0.041$) (Fig. 4).

The effect of hymecromone on gallbladder contractility parameters and bile homogeneity was evaluated in two studies [17, 18]. According to pooled data, the proportion of patients with restored gallbladder motility (by ultrasound) was 91.0 % (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$; $Q = 1.39$; $p = 0.239$), and the proportion with restored bile homogeneity was 70.0 % (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$; $I^2 = 1\%$; $Q = 4.72$; $p = 0.03$), (Figs 5, 6).

Assessment of three-week hymecromone therapy (1200 mg/day) effects on symptoms accompanying biliary tract dysfunction was also performed. According to analysis of two studies [17, 18], the proportion of patients with flatulence resolution was 77.0 % (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $I^2 = 1\%$; $Q = 4.32$; $p = 0.038$) (Fig. 7).

Figure 8 presents pooled data [17, 18, 20] on bitter taste resolution frequency after 3 weeks of hymecromone use, with the indicator at 74.0 % (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $I^2 = 1\%$; $Q = 6.84$; $p = 0.033$).

According to aggregated data from two studies [16, 19], before treatment initiation, 60.0 % of patients included in studies had normal stool (95% CI: 9.0–100.0). After 3 weeks of hymecromone use at 1200 mg/day, the indicator increased to 78.0 % (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.1$; $I^2 = 1\%$; $Q = 85.69$; $p < 0.001$) (Fig. 9). Thus, hymecromone

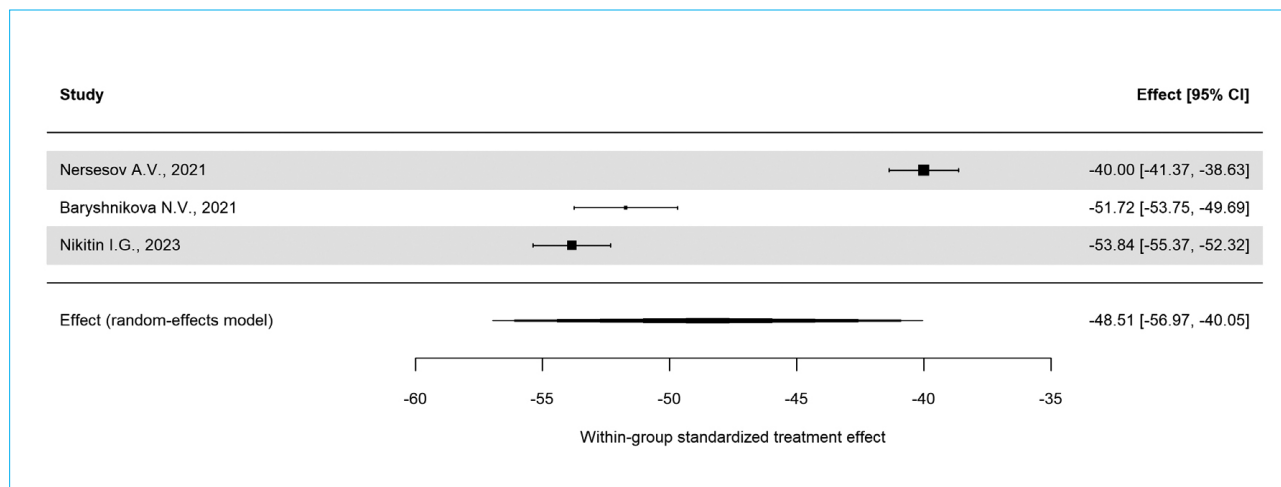


Figure 2. VAS pain intensity dynamics after 3 weeks of hymecromone therapy at 1200 mg/day dose (forest plot)

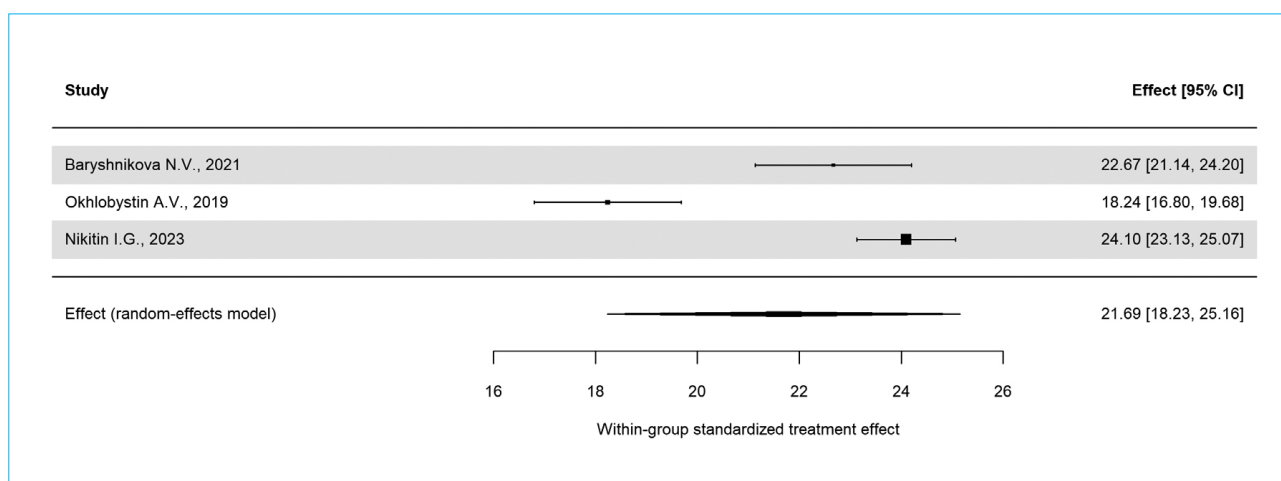


Figure 3. Quality of life dynamics (SF-36 “Bodily Pain” subscale) after 3 weeks of hymecromone therapy at 1200 mg/day dose (forest plot)

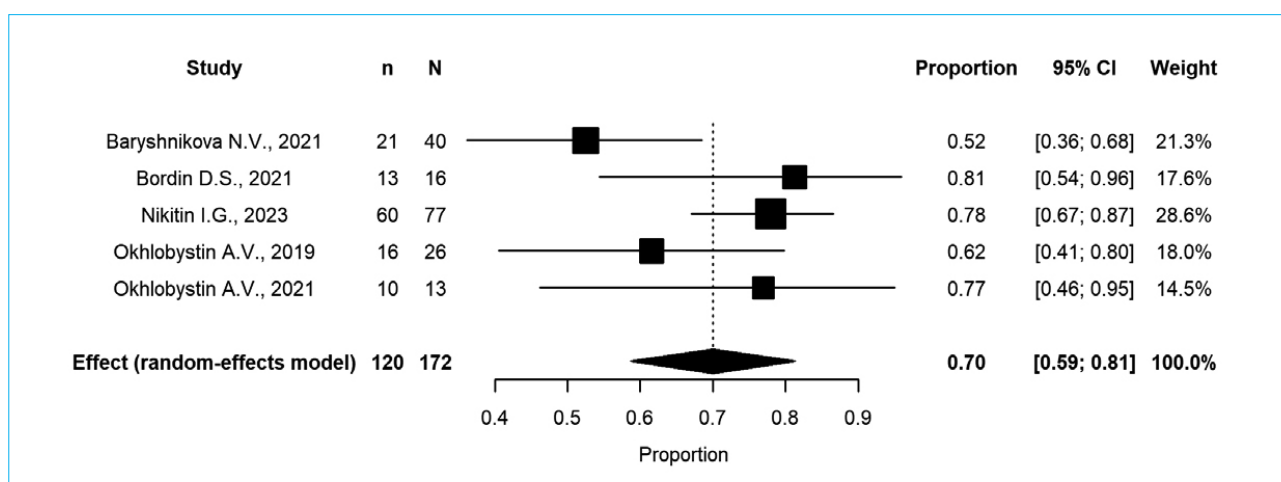


Figure 4. Frequency of abdominal pain relief during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

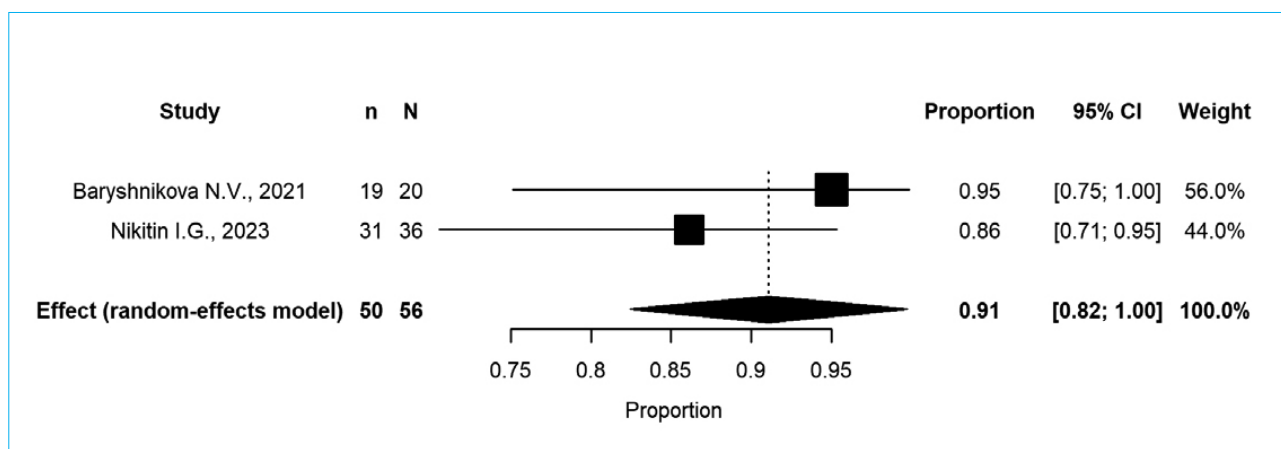


Figure 5. Frequency of gallbladder motility restoration during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

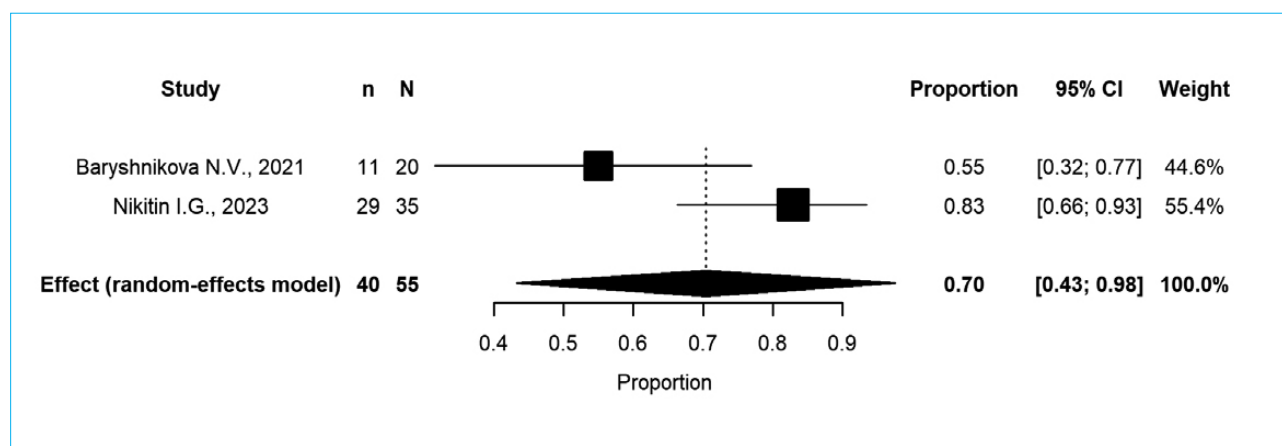


Figure 6. Frequency of bile homogeneity restoration during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

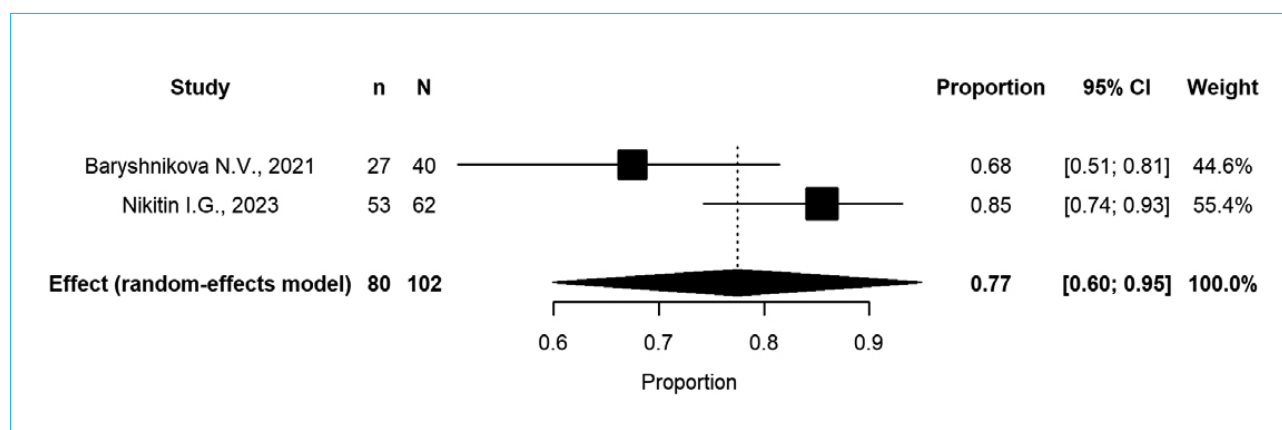


Figure 7. Frequency of flatulence resolution during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

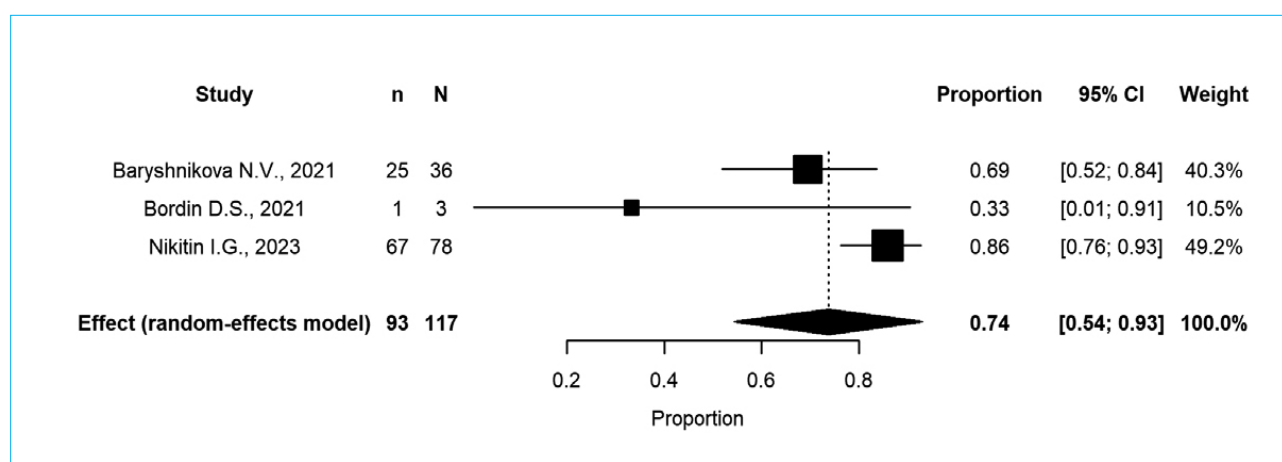


Figure 8. Frequency of bitter taste resolution during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

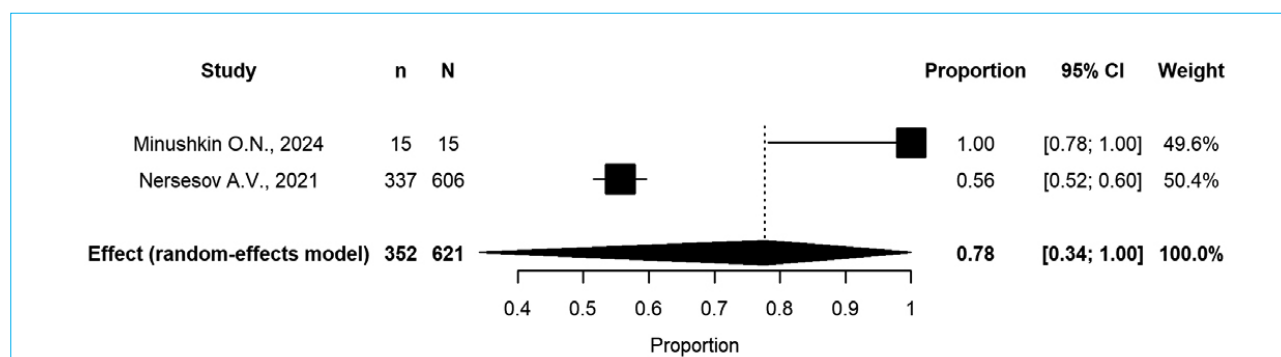


Figure 9. Frequency of normal bowel movements during treatment with hymecromone at 1200 mg/day dose (forest plot)

therapy in patients with biliary tract dysfunction was accompanied by stool normalization.

Treatment safety

According to clinical studies included in the analysis, three-week hymecromone monotherapy at half (600 mg/day) or full (1200 mg/day) dose was characterized by a favorable safety profile, with no new complaints or clinically significant adverse reactions (including clinical laboratory parameters) registered [12, 15–20]. In patients with gallbladder stones, no cases of biliary colic development were registered [16, 19], and therapy tolerability was assessed as excellent or good in all studies.

According to pooled data from two studies [16, 19], among patients with diarrhea before therapy initiation, the symptom persisted in 23.0 % (179/608) of cases during hymecromone treatment at 1200 mg/day (low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $I^2 = 0\%$; $Q = 1.87$; $p = 0.171$). During hymecromone use at 600 mg/day, no cases of persistent diarrhea were identified (0/76 (0.0 %); low inter-study heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $I^2 = 0\%$; $Q = 0$; $p = 1$) (Fig. 10). Thus, diarrhea was dose-dependent during hymecromone monotherapy, which may be due to increased bile emptying into the gut.

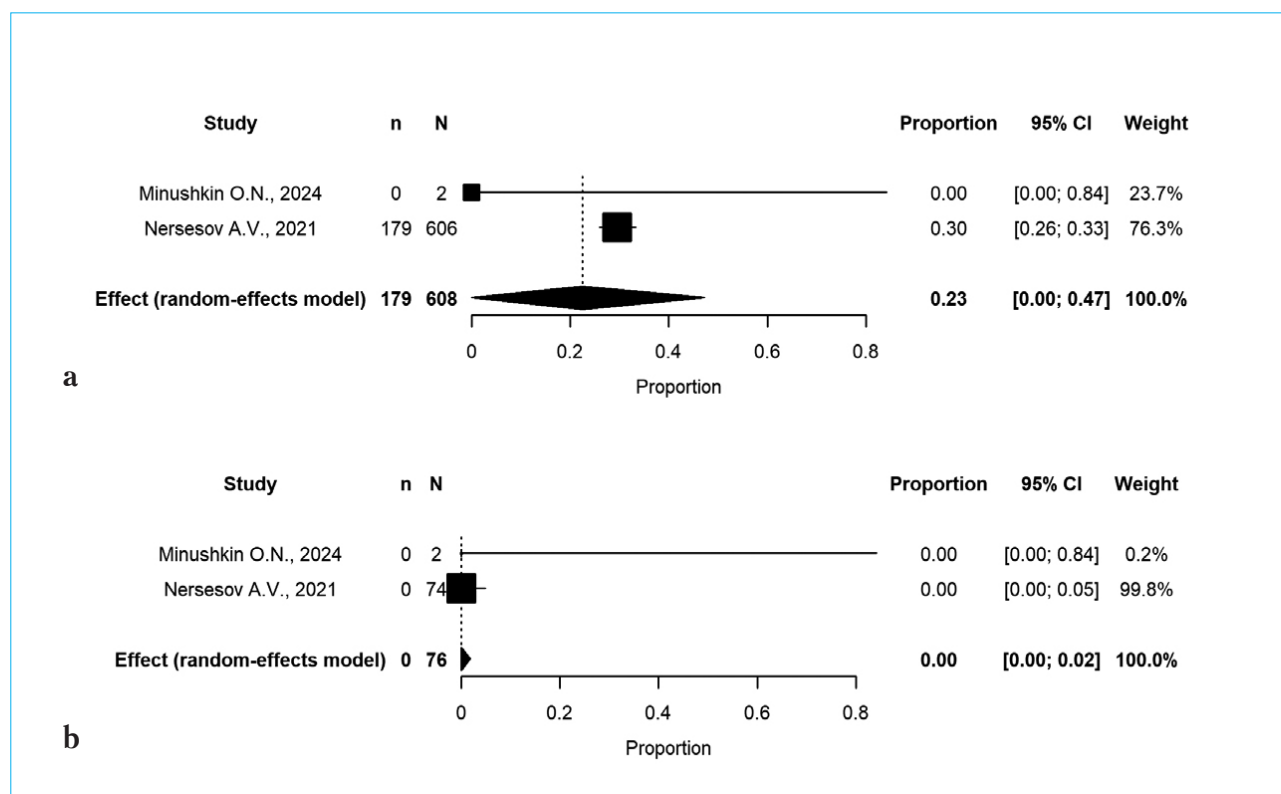


Figure 10. Frequency of diarrhea persistence during treatment with hymecromone at 1200 mg/day (a) or 600 mg/day (b) dose (forest plot)

Discussion

The main objective of this analysis was comprehensive assessment of hymecromone efficacy and safety in treating patients with biliary tract dysfunction. Quantitative analysis included data from seven clinical studies; however, due to heterogeneity in methods and scales used for efficacy and safety parameter assessment and follow-up periods, a limited number of studies were included in individual endpoint analyses. The conducted meta-analysis demonstrated substantial reduction in biliary (abdominal) pain intensity and a 70 % increase in the proportion of patients with resolved pain during full dose hymecromone treatment course (1200 mg/day). These effects are consistent with the drug's mechanism of action, which involves selective antispasmodic action directed selectively at bile ducts, leading to elimination of functional bile flow obstruction — a factor provoking biliary pain according to Rome IV criteria [4]. Hymecromone efficacy has been confirmed both as monotherapy and when used with UDCA preparations. Thus, in comparative domestic studies, adding hymecromone to UDCA for 3 weeks was accompanied by more pronounced abdominal pain relief in patients with chronic acalculous cholecystitis ($n = 368$) or biliary sludge ($n = 42$) compared to UDCA monotherapy [21, 22]. Hymecromone use at full dose (1200 mg/day) produced more pronounced clinical effects, manifesting in more significant impact on biliary pain and dyspeptic symptoms [13, 16, 20, 22]. Additionally, the meta-analysis noted improved patient quality of life reflected in increased scores on the "Bodily Pain" subscale of the SF-36 questionnaire. This confirms not only symptomatic drug efficacy but also clinical significance of hymecromone's therapeutic effect in improving patients' daily activity.

Analysis results demonstrated high hymecromone efficacy in restoring bile homogeneity, which is crucial for lithogenesis prevention. Biliary sludge in the gallbladder detected by transabdominal ultrasound may be considered as initial stage of cholelithiasis. In most cases, biliary sludge is asymptomatic and often (approximately 60 % of cases) resolves after eliminating pathogenetic factors; however, its presence is also associated with risk of developing acute pancreatitis, acalculous cholecystitis, acute cholangitis, or biliary colic [23, 24]. Among factors preventing bile component sedimentation, hymecromone's choleretic action with ability to prevent cholesterol crystallization, as well as its effect on biliary tract motility ensuring complete gallbladder emptying, can be highlighted. This pathogenetic relationship

is confirmed by current analysis results: hymecromone therapy resulted not only in high frequency of bile rheology normalization (70.0 %) but also restoration of gallbladder contractile function in more than 90.0 % of patients, allowing hymecromone to be considered an effective agent for comprehensive impact on key biliary lithogenesis mechanisms.

High efficacy of hymecromone treatment at full dose (1200 mg/day) for biliary tract dysfunction-associated symptoms (flatulence resolution, bitter taste elimination, and stool normalization) established in this analysis confirms its role not only as a myotropic antispasmodic but also as a drug comprehensively improving biliary and associated digestive function through additional choleretic action. Hymecromone therapy directed at biliary dysfunction correction can lead to regression of a wide spectrum of common non-specific dyspeptic symptoms, confirmed in previously published studies, particularly when adding hymecromone to UDCA in treating patients with biliary pathology [22, 25].

During the conducted analysis, dose-dependent diarrhea character during hymecromone therapy was noted, likely due to its choleretic action. At full dose (1200 mg/day), diarrhea persisted in some patients (23.0 %), while dose reduction to 600 mg/day was accompanied by complete symptom elimination. When diarrhea appears during hymecromone therapy at 1200 mg/day that does not resolve within several days or causes significant patient discomfort, dose reduction to half (600 mg/day) is an effective and safe strategy for optimizing therapy tolerability. Hymecromone therapy was characterized by a favorable safety profile: serious adverse reactions, including systemic side effects characteristic of systemic antispasmodic drugs such as blood pressure reduction or atonic constipation, were not registered during course therapy at full or half dose. Absence of hepatotoxicity signs, including clinical laboratory data, allows hymecromone to be considered a safe medication in patients with biliary dysfunction and concomitant compensated liver diseases.

Thus, conducted meta-analysis results demonstrate that course hymecromone treatment serves as a pathogenetically justified and clinically effective strategy for treating patients with biliary tract dysfunction. When interpreting this meta-analysis results, several limitations should be considered. Included studies were predominantly observational with relatively small sample sizes; studies used different outcome assessment scales, which limited quantitative data pooling. Additionally, a significant portion of assessed endpoints were categorical rather than quantitative,

allowing assessment only of effect presence or absence. Studies included in quantitative parameter analysis (VAS pain intensity, SF-36 “Bodily Pain” subscale quality of life dynamics) were characterized by high heterogeneity, which may be explained by differences in patient populations, sample sizes, and baseline symptom severity. Another methodological limitation is that this meta-analysis is based on observational “before – after” design studies without control groups, preventing definitive conclusions about causal relationships between therapy and observed effects. Systematic bias risk cannot be completely excluded based on methodological quality assessment of publications included in analysis. Despite methodological limitations, this work provides important summarized data on hymecromone efficacy and safety in real clinical practice conditions.

References / Литература

1. Dai F., Cai Y., Yang S., Zhang J., Dai Y. Global burden of gallbladder and biliary diseases (1990–2021) with healthcare workforce analysis and projections to 2035. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):249. DOI: 10.1186/s12876-025-03842-x
2. Zheng Y., Duan Y., He X., Luo H., Zheng X. Global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract diseases: A systematic analysis of prevalence, incidence, deaths, and disability-adjusted life years with projections to 2050. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2025;29(4):424–40. DOI: 10.14701/ahbps.25-142
3. Wilkins T., Agabin E., Varghese J., Talukder A. Gallbladder dysfunction: Cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia. *Prim Care.* 2017;44(4):575–97. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.002
4. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Paricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpeikova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63–80. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
6. Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В., Привезенцев Д.В., Андреев Д.Н. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2020;11:116–23. [Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu., Zaborovskiy A.V., Privezentsev D.V., Andreev D.N. Functional disorders of the biliary tract: Modern diagnostic criteria and principles of pharmacotherapy. *Medical Council.* 2020;11:116–23. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-116-123
7. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(5):66–74. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(5):66–74. (In Russ.).] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74
8. Плотникова Е.Ю. Известный и неизвестный гимекромон. *Consilium Medicum.* 2024;26(5):324–30. [Plotnikova E.Yu. Known and unknown hymecromone: A review. *Consilium Medicum.* 2024;26(5):324–30. (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877
9. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0
10. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
11. Slim K., Nini E., Forestier D., Kwiakowski F., Panis Y., Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712–6. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
12. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone efficacy in the treatment of biliary pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(5):26–35. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
13. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):37–44. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T. Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):37–44. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
14. Отчет по результатам научно-исследовательской работы: Эффективность применения препарата гимекромон

Conclusions

Based on the conducted systematic review and meta-analysis, hymecromone can be concluded to be an effective and safe agent for treating biliary tract diseases. Its therapeutic effects, including biliary tract spasm relief, biliary pain resolution, gallbladder motility restoration and bile rheological property improvement, as well as dyspeptic disorder reduction (flatulence, bitter taste, bowel disorders), have pathogenetic justification and are confirmed by results of studies included in the analysis.

Considering the favorable and manageable safety profile, hymecromone can be the drug of choice for conservative therapy in patients with biliary tract diseases, including functional biliary tract disorders, cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, and chronic cholecystitis.

- при билиарном панкреатите. 2016. (Неопубликованные данные). [Research report: Efficiency of using the drug Hymecromone in biliary pancreatitis. 2016. (Unpublished data) (In Russ.)].
15. Отчет по результатам научно-исследовательской работы: Неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование с целью сравнения эффективности применения у пациентов по зарегистрированным показаниям лекарственного препарата Одестон в дозах 600 мг в сутки и 1200 мг в сутки, таблетки производства Пабяницкого фармацевтического завода Польфа АО, Польша. 2021. (Неопубликованные данные). [Research report: A non-interventional prospective observational study to compare the efficacy of Odeston tablets in patients for registered indications at doses of 600 mg and 1200 mg per day, manufactured by the Pabianice Pharmaceutical Plant Polfa SA, Poland. 2021. (Unpublished data) (In Russ.)].
 16. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):34–50. [Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al. Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):34–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
 17. Баришников Н.В., Соусова Я.В. Эффективность монотерапии Гимекроном-СЗ в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):14–20. [Baryshnikova N.V., Sousova Ya.V. Effectiveness of hymecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet*. 2021;(40):14–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-40-14-20
 18. Никитин И.Г., Саликов А.В., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. Монотерапия гимекрономом пациентов с патологией билиарного тракта: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Лечебное дело*. 2023;3:34–40. [Nikitin I.G., Salikov A.V., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu. Hymecromone monotherapy in patients with biliary tract disorders: Clinical efficacy and safety profile. *Lechebnoe Delo*. 2023;3:34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12983
 19. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г., Кручинина М.А., Чугуникова Л.И. Желчнокаменная болезнь: возможности современной фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2024;18(15):95–102. [Minushkin O.N., Maslovskii L.V., Topchiiy T.B., Burdina E.G., Kruchinina M.A., Chugunnikova L.I. Gallstone disease: Current pharmacotherapy options. *Medical Council*. 2024;18(15):95–102. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-421
 20. Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34–8. [Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E.Ya., Kukoleva E.O., Lashko M.L., Chebotareva M.V., et al. Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2021;17(39):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
 21. Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекрономом у больных с билиарным сладжем 2 стадии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;10:94–8. [Selezneva E.Y., Mechetina T.A., Orlova Y.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al. A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;10:94–8. (In Russ.)].
 22. Каримов М.М., Рустамова М.Т., Собирова Г.Н., Хайруллаева С.С. Оценка клинической эффективности использования гимекромона в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой при билиарной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;3:65–70. [Karimov M.M., Rustamova M.T., Sobirova G.N., Khairullaeva S.S. Assessment of the clinical effectiveness of use of hymecromone in combination with ursodeoxycholic acid in biliary pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;3:65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-65-70
 23. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.H. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res*. 2018;2(4):186–99. DOI: 10.1016/j.livres.2018.10.001
 24. Hill P.A., Harris R.D. Clinical importance and natural history of biliary sludge in outpatients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
 25. Хохлачева Н.А. Консервативная терапия пациентов с желчнокаменной болезнью. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2020;2:63–6. [Khokhlacheva N.A. Conservative treatment of patients with cholelithiasis. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples*. 2020;2:63–6. (In Russ.)].

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science and Innovation in University Clinical Hospital No. 2; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Сведения об авторах

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Университетской клинической больницы № 2 по науке и инновационной деятельности; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Chief of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 18.02.2026 Accepted: 30.03.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 18.02.2026 Принята: 30.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026



Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов

В.В. Стельмах^{1*}, В.К. Козлов^{2,3}, И.А. Самусенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: выявление частоты вторичного гепатосидероза, не относящегося к наследственному гемохроматозу, в зависимости от этиологии хронического диффузного заболевания печени, в ретроспективном исследовании на основании результатов морфологического исследования биоптатов печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 227 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии (вирусной (HCV, HBV), метаболической, алкогольной), средний возраст больных составил $35,3 \pm 11,9$ года, мужчин среди обследованных было 153 (67 %), женщин — 74 (33 %). Всем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, альбумин, фенотипирование липидов), вирусологические методы исследования (HBsAg, HCV-антитела, HCV-RNA, HBV-DNA в сыворотке крови и гепатобиоптатах, экспрессия неструктурных белков HCV, HBsAg, HBcorAg в гепатобиоптатах), маркеры аутоиммунных заболеваний печени (ANA, AMA), показатели обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин), а также гепатобиопсия с морфологическим исследованием биоптатов и оценкой индекса гистологической активности (Knodel, 1994), стадии фиброзирования (Desmet, 1994), дополнительной окраской по Перлсу для выявления депозитов железа.

Результаты. Гистологическое исследование гепатобиоптатов пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии выявило наличие синдрома перегрузки железом в 36,1 % случаев. Наиболее часто депозиты железа в ткани печени выявлялись при сочетании вирусных и алкоголь-ассоциированных заболеваний печени (хронический гепатит С + алкогольный стеатогепатит — 69,6 %; хронический гепатит В + алкогольный стеатогепатит — 66,7 %); при сочетании хронического гепатита С с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита (50 %), с аутоиммунным гепатитом (50 %); а также со значительной частотой — при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени (47,5 %) и вирус-ассоциированных заболеваниях печени — хроническом гепатите В (44,4 %), хроническом гепатите С (38,9 %). Значительно реже синдром перегрузки железом печени наблюдался при неалкогольном стеатогепатите (25 %). Депозиты железа в виде гемосидерина при вторичных гепатосидерозах на фоне хронических заболеваний печени локализовались в гепатоцитах I–II ацинарных зон, реже в клетках Купфера. Пациенты с гепатосидерозом, независимо от этиологии, имели более высокую гистологическую активность воспаления в ткани печени. Более тяжелые степени гепатосидероза выявлялись в гепатобиоптатах пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени.

Выводы. Высокая частота вторичного гепатосидероза, выявленного у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, свидетельствует о необходимости совершенствования лечебно-диагностических алгоритмов: проведения дополнительных обследований для выявления нарушений обмена железа, оптимизации патогенетической терапии.

Ключевые слова: синдром перегрузки железом, гепатосидероз, ферроптоз, хронические заболевания печени, патогенетическая терапия, оксидативный стресс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стельмах В.В., Козлов В.К., Самусенко И.А. Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1890-5292>

Secondary Hepatosiderosis in Chronic Liver Diseases Based on the Results of Morphological Examination of Hepatobiopsy Specimens

Victoria V. Stelmakh^{1*}, Viktor K. Kozlov^{2,3}, Igor A. Samusenko⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to identify the frequency of secondary hemosiderosis not related to hereditary hemochromatosis, depending on the etiology of chronic diffuse liver disease, in a retrospective study based on the results of morphological examination of liver biopsies.

Materials and methods. The study included 227 patients with chronic diffuse liver diseases of various etiologies (viral (HCV, HBV), metabolic, alcoholic), the average age of patients was 35.3 ± 11.9 years, among those examined there were 153 (67 %) men, 74 (33 %) women. All patients underwent laboratory and instrumental examination: clinical blood test, coagulation test, biochemical blood test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin, lipid phenotyping), virological research methods (HBsAg, HCV antibodies, HCV-RNA, HBV-DNA in blood serum and liver biopsies, expression of HCV non-structural proteins, HBsAg, HBcorAg in liver biopsies), markers of autoimmune liver diseases (ANA, AMA), iron metabolism indices (serum iron, ferritin), as well as hepatobiopsy with morphological examination of biopsy specimens and assessment of the histological activity index (Knodel, 1994), fibrosis stage (Desmet, 1994), Perl's staining to detect iron deposits.

Results. Histological examination of hepatobiopsy specimens from patients with chronic liver diseases of various etiologies revealed the presence of iron overload syndrome in 36.1 % of cases. Most often, iron deposits in liver tissue were detected in a combination of viral and alcohol-associated liver diseases (chronic hepatitis C + alcoholic steatohepatitis — 69.6 %; chronic hepatitis B + alcoholic steatohepatitis — 66.7 %), in combination with chronic hepatitis C with metabolically associated fatty liver disease at the stage of steatohepatitis (50 %), with autoimmune hepatitis (50 %); with significant frequency — with alcohol-associated liver diseases (47.5 %), and virus-associated liver diseases — chronic hepatitis B (44.4 %), chronic hepatitis C (38.9 %). Iron overload syndrome in the liver was observed significantly less frequently in non-alcoholic steatohepatitis (25 %). Iron deposits in the form of hemosiderin in secondary hemosiderosis against the background of chronic liver diseases were localized in hepatocytes of the I–II acinar zones, less often in Kupffer cells. Patients with hemosiderosis, regardless of etiology, had higher histological activity of inflammation in liver tissue. More severe degrees of hemosiderosis were detected in liver biopsies of patients with alcohol-associated liver diseases.

Conclusion. The high frequency of secondary hemosiderosis detected in patients with chronic liver diseases of various etiologies indicates the need to improve treatment and diagnostic algorithms: conducting additional examinations to identify iron metabolism disorders, optimizing pathogenetic therapy.

Keywords: iron overload syndrome, hemosiderosis, ferroptosis, chronic liver diseases, pathogenetic therapy, oxidative stress

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Samusenko I.A. Secondary Hemosiderosis in Chronic Liver Diseases Based on the Results of Morphological Examination of Hepatobiopsy Specimens. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1890-5292>

Введение

Печень играет ведущую роль в гомеостазе железа, участвуя в сложном механизме с обратной связью системной регуляции циркулирующего железа, обеспечивая потребности организма, регулируя через ось «гепсидин — ферропортин» абсорбцию пищевого железа из кишечника, а также поступление рециркулирующего железа из макрофагов, добывающих железо из нежизнеспособных эритроцитов, предупреждая излишнее накопление железа в организме [1].

Гемосидероз — патофизиологический процесс, связанный с избыточным отложением гемосидерина (темно-желтого пигмента на основе оксида железа) в тканях организма. В соответствии с утвержденными на IV Конгрессе гематологов России (2018 г.) национальными клиническими

рекомендациями, перегрузка железом сопровождается появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве, а также внутри клеток; окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток; дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей; необратимыми нарушениями структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы [2]. Развитию синдрома перегрузки железом печени способствуют избыточное всасывание железа через желудочно-кишечный тракт, чрезмерное парентеральное поступление, нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа [3].

Гепатосидероз — отложение железа в ткани печени, достоверно определяемое при морфологическом исследовании, косвенными маркерами которого являются повышение уровня ферритина, степени насыщения трансферрина, гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Гепатосидероз играет важную роль в отягощении течения хронических заболеваний печени (ХЗП) алкогольной, вирусной, метаболической этиологии, стимулируя процессы фиброобразования и гепатоцеллюлярного повреждения [4, 5], увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В 1956 г. J. Lereboullet et al. и M. Cachin et al. одними из первых сообщили о повышенном содержании железа в печени у алкоголиков по данным патологоанатомических исследований [7, 8]. В последующие годы подобные сообщения появились в работах L.W. Powell (1966) и O. Lundvall et al. (1969) [9, 10]. Повышенное содержание запасов железа при негемохроматических метаболических заболеваниях было описано в 1981 г. J.L. Sullivan [11].

Связь между нарушением метаболизма железа и заболеваниями печени, не относящимися к наследственному гемохроматозу, была подробно изучена и при хроническом гепатите С (ХГС) [12]. A.M. Di Bisceglie et al. (1992) были первыми, кто обнаружили повышенный уровень ферритина и железа в сыворотке крови у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С [13]. В 1999 г. по результатам исследования с участием 209 пациентов с ХГС было установлено накопление железа в ткани печени у 42,1 % больных, у большинства из них отмечено умеренное накопление железа в печени (35,4 %), также обнаружено, что накопление железа в печени имело значительную связь с тяжестью гистологической активности и стадией фиброобразования на основе классификации METAVIR [14].

В 1997 г. R. Moirand et al. сообщили о синдроме перегрузки железом у пациентов с метаболическими нарушениями на фоне инсулинорезистентности, гиперлипидемии, ожирения, артериальной гипертензии [15]. Сочетание стеатоза, гемосидероза с повышенным уровнем сывороточного ферритина (при нормальных показателях насыщения трансферрина) получило название синдрома дисметаболической перегрузки железом [15] и впоследствии стимулировало многочисленные исследования, направленные на раскрытие потенциальных механизмов, лежащих в основе накопления железа при метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). После открытия ферроптоза накоплены доказательства о его роли в качестве триггера при развитии стеатогепатита [16]. Ферроптоз — это тип «запрограммированной смерти клетки», идентифицирован как неапоптотическая гибель клеток, который зависит от концентрации ионов железа и гидропероксидов липидов [17, 18].

Многие формы перегрузки железом характеризуются низким уровнем гепсидина как одного

из основных регуляторов гомеостаза железа, синтезируемого гепатоцитами [19, 20].

В настоящее время убедительно подтверждена связь между уровнем гепсидина и ХЗП, анемией, гипоксией, системным воспалением, употреблением алкоголя [21–25]. У пациентов со вторичными гепатосидерозами на фоне ХЗП нарушение синтетической функции печени приводит к снижению выработки гепсидина — ключевого белка в метаболизме железа. Гепсидин контролирует уровень внеклеточного железа путем регулирования кишечной абсорбции, плацентарного транспорта и высвобождения железа из депо [26, 27]. Низкий уровень гепсидина способствует развитию перегрузки железом, при которой происходит отложение железа в печени и повышение уровня нетрансферрин-связанного железа в кровотоке [5].

Захват печенью лабильного сывороточного железа, в том числе не связанного с трансферрином, повышенное отложение железа в цитоплазме гепатоцитов и резидентных макрофагах печени (клетках Купфера) в виде гранул гемосидерина (комплекса деградированного ферритина и железа) многими исследователями расценивается как проявление защитного механизма, однако может отрицательно влиять на состояние внутренних органов [28]. Паттерны накопления железа (преобладание отложений в гепатоцитах либо клетках Купфера) различаются в зависимости от причин перегрузки железом: например, повышение портальной венозной доставки железа из кишечника при дефиците гепсидина способствует гепатоцеллюлярному отложению, а при гемотрансфузиях, избыточном парентеральном введении препаратов железа больше страдают клетки Купфера. Нередко выявляются смешанные варианты депонирования железа в печени [29].

Накопление железа у пациентов со вторичным гемосидерозом характеризуется смешанным паттерном и связано с более легкой перегрузкой железом по сравнению с наследственным гемохроматозом, при котором избыток железа откладывается в гепатоцитах и распределяется по уменьшающемуся градиенту от перипортальных к центрально-лобулярным областям [30]. В отличие от гемохроматоза при гемосидерозе не происходит значительного повреждения тканей, однако железо-ассоциированное перекисное окисление липидов в печени индуцирует апоптоз и ферроптоз гепатоцитов, активацию клеток Купфера и высвобождение провоспалительных цитокинов, под действием которых увеличивается синтез коллагена звездчатыми клетками — основы развития соединительной ткани и фиброза [15, 31]. В этой связи наличие синдрома перегрузки железом является прогностически неблагоприятным фактором прогрессии ХЗП [32].

Частота выявления гепатосидероза при ХЗП различна и зависит от этиологии. По данным ряда авторов, перегрузка железом печени наблюдается у 30–50 % пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, у значительного

числа пациентов, злоупотребляющих алкоголем, до 30–40 % — при хронических вирусных гепатитах [33–35].

Необходимо отметить, что вопросу перегрузки железом при ХЗП уделяется недостаточное внимание в клинической практике. Вместе с тем высокая распространенность гепатосидерозов у пациентов с ХЗП требует расширения лечебно-диагностических алгоритмов у данной категории пациентов, а также в ряде случаев проведения патогенетической железо-элиминирующей терапии.

Целью данного исследования явилось выявление частоты вторичного гепатосидероза, не относящегося к наследственному гемохроматозу, в зависимости от этиологии хронических заболеваний печени, в ретроспективном исследовании на основании результатов морфологического исследования биоптатов печени пациентов в г. Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое популяционное исследование были включены данные обследования 227 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии, не относящимися к наследственному гемохроматозу. Все пациенты обращались для верификации диагноза в клинику кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период 1998–2025 гг. Средний возраст больных составил $35,3 \pm 11,9$ года, мужчин среди обследованных было 153 (67 %), женщин — 74 (33 %). Всем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, альбумин, фенотипирование липидов), вирусологический скрининг (HBsAg, HCV-антитела), маркеры аутоиммунных заболеваний печени (ANA, AMA), показатели обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин).

Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки; эзофагогастродуоденоскопию. Всем пациентам с ХЗП после получения информированного согласия с целью верификации диагноза выполнялась гепатобиопсия чрескожным методом по Menghini иглой диаметром 1,4 мм. Полученные образцы ткани печени имели длину не менее 15 мм, содержали не менее 6 портальных трактов. Часть биоптата, предназначенную для проведения гистологического исследования, фиксировали в течение 24 часов в нейтральном забуференном 10%-м формалине (pH 7,2–7,4); затем

материал обезжиривали и обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятым методикам с последующей окраской парафиновых срезов толщиной 3–5 мкм гистологическими красителями (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона, а также для выявления депозитов железа по методу Перлса).

Оценка структурных изменений печеночной ткани проводилась полуколичественным методом с использованием индекса гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell et al. [36] в балльной системе: минимальная (1–3 балла), низкая (4–7 баллов), умеренная (8–12 баллов), выраженная (13–18 баллов). Стадию фиброза печени оценивали по 4-балльной системе V.J. Desmet et al. [37], начиная от портального фиброза (I стадия) до цирроза с образованием порто-центральных васкуляризированных септ и нодулярной трансформацией паренхимы печени (IV стадия). Оценка тяжести перегрузки паренхимы печени железом проводилась полуколичественным способом на гистологических срезах, окрашенных по методу Перлса в соответствии с рекомендациями P.J. Scheuer et al. [38].

Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа Leica DM LS2 (Германия) при увеличении микроскопа 200–400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и программы ASDSee 6.0.

Для исключения/подтверждения вирусной этиологии ХЗП в ряде случаев проводилось обнаружение геномной и репликативной форм HCV-RNA, HBV-DNA в различных биологических субстратах (сыворотка крови, ткань печени), а также экспрессия неструктурных белков HCV, HBsAg, HBcAg в гепатобиоптатах.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Office Excel 13 и MedCalc 23.2.1. Описание распределений признаков в выборках представлено в виде медиан и квартильного размаха. Для статистической обработки данных использовали критерии Манна — Уитни для ненормальных несвязанных величин и критерий Стьюдента для нормальных несвязанных величин. Для выявления линейной зависимости между двумя величинами оценивали коэффициент корреляции Пирсона (r). Для анализа качественных переменных использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Структура этиологии ХЗП у исследуемых больных представлена на рисунке 1. Преобладающими этиологическими формами ХЗП явились вирусные (HCV, HBV), а также сочетанные варианты

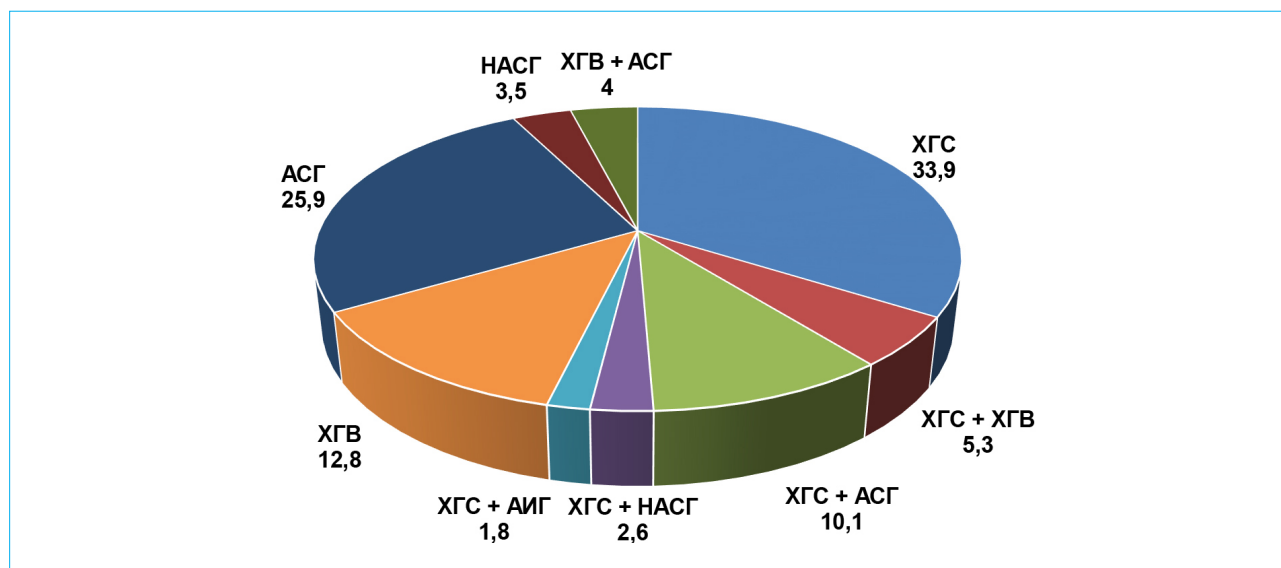


Рисунок 1. Структура этиологии хронических заболеваний печени у исследуемых больных ($n = 227$); ХГС — хронический гепатит С, ХГВ — хронический гепатит В, АСГ — алкогольный стеатогепатит, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, АИГ — аутоиммунный гепатит

(метаболически ассоциированные, аутоиммунные) хронических заболеваний печени.

В исследуемых группах пациентов мужчин было больше, чем женщин, причем в группе пациентов с ХЗП и гепатосидерозом сдвиг в сторону преобладания мужчин усиливался (табл.). У пациентов обеих групп исходно выявлено нарушение функции печени в виде синдромов цитолиза и холестаза.

Стадии ХЗП, установленные согласно соответствующим классификациям, приведены в таблице. Не выявлено достоверных отличий в выраженности стадии фиброза в печени у пациентов с наличием гепатосидероза. Анализ выраженности некровоспалительной активности выявил в группе с гепатосидерозом, наряду со снижением количества пациентов с минимальной гистологической активностью, повышение количества пациентов с умеренной гистологической активностью вне зависимости от этиологии ХЗП (табл.).

Частота встречаемости синдрома перегрузки железом печени по данным гистологического исследования гепатобиоптатов пациентов с ХЗП ($n = 227$) составила 36,1 %. Ввиду того что регуляция метаболизма железа является эндогенной функцией печени, при ХЗП различной этиологии могут развиваться нарушения феррокинетики, что может сопровождаться синдромом перегрузки железом различной степени выраженности. Частота гепатосидероза в зависимости от этиологии хронического заболевания печени представлена на рисунке 2.

Наиболее часто депозиты железа в ткани печени выявлялись при сочетании вирусных и алкоголь-ассоциированных заболеваний (хронический гепатит С + алкогольный стеатогепатит — 69,6 %; хронический гепатит В + алкогольный стеатогепатит — 66,7 %; $p < 0,05$), при сочетании хронического

гепатита С с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита (50 %), при сочетании хронического гепатита С с аутоиммунным гепатитом (50 %), а также со значительной частотой — при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени (47,5 %) и вирус-ассоциированных заболеваниях печени — хроническом гепатите В (44,4 %), хроническом гепатите С (38,9 %). Значительно реже синдром перегрузки железом в печени наблюдался при изолированном неалкогольном стеатогепатите (25 %; $p < 0,05$).

У исследуемых пациентов с ХЗП и гепатосидерозом отложения железа обнаруживались в гепатоцитах или в макрофагах печени, располагающихся интралобулярно или в печеночных синусоидах либо в обеих клеточных популяциях.

Мезенхимальное отложение железа встречалось чаще, чем гепатоцеллюлярное накопление железа, в основном в гепатоцитах I–II ацинарных зон, но в большинстве случаев поражались оба компартмента. Это отличает вторичный гемосидероз от отложения железа в печени при первичной генетически детерминированной перегрузке железом (гемохроматозе), когда железо обнаруживается исключительно в гепатоцеллюлярном компартменте (за исключением ферропортиновой болезни), а макрофаги испытывают дефицит железа в результате беспрепятственного экспорта железа из этих клеток [39].

Необходимо отметить, что в гепатобиоптатах пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени выявлялись более тяжелые степени гепатосидероза. Для иллюстрации представлены фотоснимки морфологии печени исследуемых пациентов с микст-гепатитами (рис. 3, 4).

Отечественными авторами при изучении комплекса клинико-морфологических показателей,

Таблица. Клинико-морфологическая характеристика исследуемых пациентов с хроническими заболеваниями печени

Показатели	Исследуемые группы	
	ХЗП без гепатосидероза (n = 123)	ХЗП с гепатосидерозом (n = 104)
Возраст, годы		
Среднее значение ± ошибка среднего	33,8 ± 12,5	36,9 ± 10,9
Разброс	18–68	18–67
Пол, n (%)		
Мужчины	74 (60 %)	79 (76 %)
Женщины	49 (40 %)	26 (24 %)
АЛТ, Ед./л		
Среднее значение ± ошибка среднего	112,2 ± 8,6	136,7 ± 12,4
Разброс	58–254	72–268
АСТ, Ед./л		
Среднее значение ± ошибка среднего	96,4 ± 9,8	102,2 ± 12,7
Разброс	48–220	36–234
ГГТП, Ед./л		
Среднее значение ± ошибка среднего	94,2 ± 12,8	85,6 ± 10,3
Разброс	36–318	38–290
ИГА, баллы (по Knodell)		
Среднее значение ± ошибка среднего	4,85 ± 0,24	5,73 ± 0,29*
Разброс	1–15	1–15
ИГА 1–3, n (%)	68 (55,3 %)	37 (35,6 %)*
ИГА 4–8, n (%)	40 (32,5 %)	52 (50 %)*
ИГА 9–12, n (%)	12 (9,8 %)	11 (10,6 %)
ИГА 13–15, n (%)	3 (2,4 %)	4 (3,8 %)
Фиброз (по Desmet)		
Среднее значение ± ошибка среднего	1,56 ± 0,09	1,65 ± 0,11
Разброс	0–4	0–4
F 0, n (%)	14 (11,4 %)	12 (11,5 %)
F I, n (%)	54 (43,9 %)	41 (39,4 %)
F II, n (%)	34 (27,6 %)	29 (27,9 %)
F III, n (%)	13 (10,6 %)	15 (14,4 %)
F IV, n (%)	8 (6,5 %)	7 (6,7 %)

Примечание: ХЗП – хронические заболевания печени, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатамино-трансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ИГА – индекс гистологической активности, * – различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

характеризующих особенности течения ХЗП при наличии гемосидероза, ранее выявлялось отрицательное влияние степени гемосидероза на процессы фибро-зирования в ткани печени, гистологическую активность заболевания печени [35, 40]. По данным ряда авто-ров, тяжесть некротоспалительных и дистрофиче-ских процессов в ткани печени при гепатосидерозах обусловлена также нарушением микроциркуляции вследствие избыточного отложения железа в сосу-дистой стенке, констрикцией микрососудов сиде-рофагами с формированием микротромбозов [41].

По результатам проведенного исследования биоптаты пациентов с ХЗП с наличием гепатосиде-роза независимо от этиологии характеризовались

более высокой гистологической активностью (табл.), что согласуется с данными, полученны-ми Е.И. Кальм (2000) [35]. Выявлена корреляция между ИГА и стадией фибро-зирования в группе пациентов с ХЗП и гепатосидерозом: коэффициент корреляции Пирсона составил 0,65 ($p < 0,0001$; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,52–0,75), а также установлена корреляция между воз-растом и степенью гепатосидероза: коэффициент корреляции Пирсона 0,37 ($p < 0,0001$; 95% ДИ: 0,19–0,53). Гепатосидероз IV степени наиболее часто выявлялся у пациентов с ХЗП на циррози-ческой стадии и отсутствовал у пациентов с F0 ($p < 0,05$) (рис. 5).

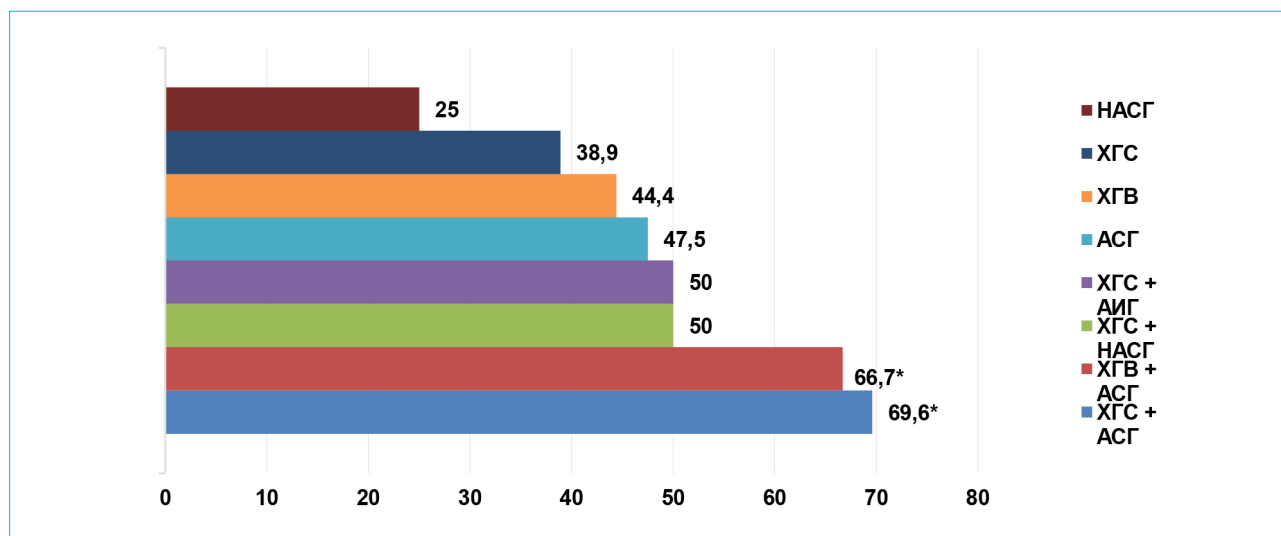


Рисунок 2. Частота выявления гепатосидероза при хронических заболеваниях печени различной этиологии; * — различия достоверны при уровне $p < 0,05$; ХГС — хронический гепатит С, ХГВ — хронический гепатит В, АСГ — алкогольный стеатогепатит, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, АИГ — аутоиммунный гепатит

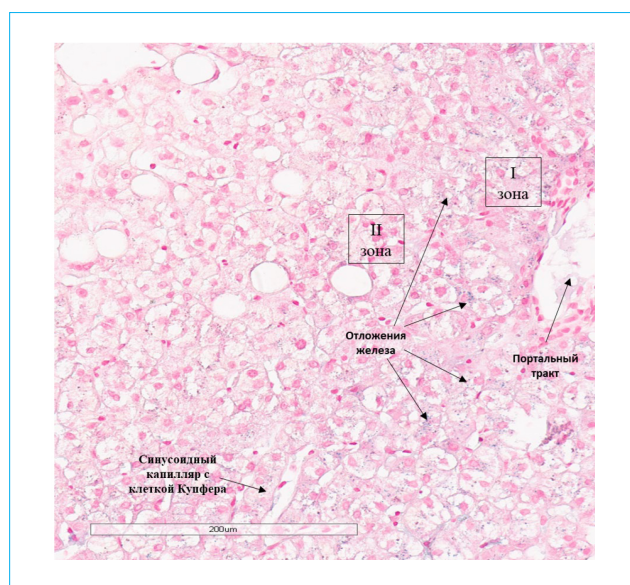


Рисунок 3. Хронический микст-гепатит (ХГВ + ХГС + алкогольный стеатогепатит). ИГА 5 по Knodell, F I по Desmet; гемосидероз II степени: отложение железа (синие гранулы) в цитоплазме гепатоцитов I и II ацинарных зон; окраска по Перлсу; увеличение $\times 200$

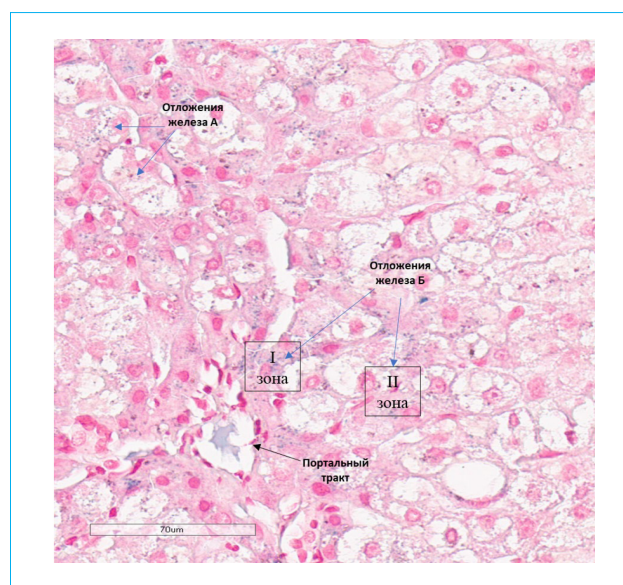


Рисунок 4. Хронический микст-гепатит (ХГС + алкогольный стеатогепатит); ИГА 7 по Knodell, F I по Desmet; гемосидероз III степени; Отложение железа А (синие гранулы) — в цитоплазме макрофагов синусоидов, Отложение железа Б — в цитоплазме гепатоцитов I и II ацинарных зон; окраска по Перлсу; увеличение $\times 400$

Обсуждение

Полученные данные согласуются с мнением исследователей [42] в том, что хронические заболевания печени, при которых увеличение запасов железа имеет большую клиническую значимость,

включают сочетанные формы вирусных и алкоголь-ассоциированных заболеваний печени, цирротическую стадию заболевания печени, а также заболевания печени, развивающиеся вследствие воздействия одного фактора (ХГС, ХГВ, алкогольный стеатогепатит, МАЖБП).

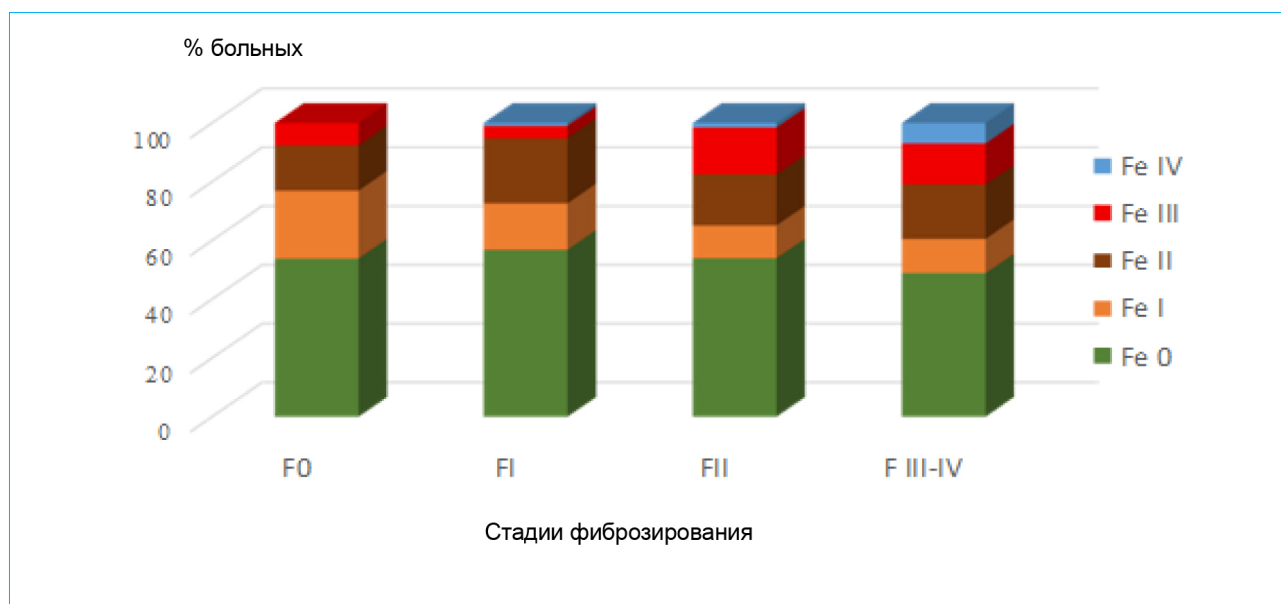


Рисунок 5. Зависимость интенсивности гепатосидероза от стадии фиброзирования при хронических заболеваниях печени

Выявленные различия по частоте встречаемости гепатосидероза при ХЗП различной этиологии отражают как особенности механизмов феррокинетики, так и сложные пути межклеточных взаимодействий с индукцией некровоспалительных, фибротических процессов [6, 32, 35].

Важная роль в развитии гепатоцеллюлярного повреждения при ХЗП отводится окислительному стрессу и индуцированным им апоптозу и некробиозу гепатоцитов [43]. При синдроме перегрузки железом важная роль в качестве триггера для инициации воспаления отводится печеночному ферроптозу, который представляет собой недавно охарактеризованную форму железорезистентной программируемой гибели клеток, вызванную окислительным стрессом и нарушениями аутофагии (процесс внутриклеточной переработки дисфункциональных белков и других компонентов клетки) [44]. В этой связи ферроптоз может быть одной из терапевтических мишеней для предотвращения развития стеатогепатита [45], при котором гибель печеночных клеток является ранним событием в контексте стеатоза печени [46].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ферроптоз является критическим фактором гепатоцеллюлярного повреждения и патологических процессов, связанных с МАЖБП на стадии стеатогепатита. Ингибирование ферроптоза уменьшает липотоксическую гибель клеток, связанную с МАЖБП [47]. В целом потенциальная роль ферроптоза в развитии и прогрессировании ХЗП требует дальнейшего изучения в значимых моделях заболевания и у пациентов, особенно с учетом того, что в настоящее время нет терапевтических вариантов для данной категории больных [48, 49].

Избыток железа, накапливающийся в гепатоцитах, проявляет свою токсичность, катализируя выработку активных форм кислорода (АФК) [50]. Свободное железо образует АФК посредством реакций Фентона и Габера — Вейса, где радикал супероксида (O_2^-) восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного железа, которое реагирует с перекисью водорода (H_2O_2) с образованием высокореакционноспособных гидроксильных радикалов ($OH\cdot$) [51]. Гидроксильные радикалы приводят к усилению перекисного окисления фосфолипидов внутри органелл и клеточных мембран, окислению боковых цепей аминокислот, к разрывам нитей ДНК и фрагментации белков [5].

Увеличение железо-индуцированных АФК в клетках Купфера инициирует провоспалительный каскад в печени посредством активации передачи сигналов NF- κ B, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и IL-1 β [52]. При вторичной перегрузке железом патологическому действию железо-индуцированного окислительного стресса подвергаются гепатоциты и клетки Купфера с последующим запуском в них механизмов апоптоза или некроза [53]. Продукты катализа с участием железа, прямо и опосредованно воздействуя на звездчатые клетки, стимулируют коллагенообразование — основу развития соединительной ткани и фиброза [4, 5].

Хорошо известно, что в условиях гипоксии мощность пути клеточной энергопродукции с использованием сукцината на порядок превосходит другие возможности энергообеспечения клеток; помимо этого, в условиях введения в организм препаратов янтарной кислоты реализуются ее непереносимые антиоксидантные эффекты за счет сохранения

восстановленного глутатиона. Эффекты производных янтарной кислоты — сукцинатов — препаратов Реамберин®, Ремаксол® направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, поэтому подобные препараты относят к энерготропным антигипоксантами. Установлено, что реализация этой терапевтической стратегии при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени способствует уменьшению выраженности оксидативного стресса и активности процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, восстановлению функциональной активности различных клеток, включая гепатоциты и клетки системы мононуклеарных фагоцитов [54, 55].

Таким образом, гепатосидероз, достоверно определяемый при морфологическом исследовании, играет важную роль в отягощении течения ХЗП различной этиологии вследствие стимуляции процессов фиброобразования и гепатоцеллюлярного повреждения. Нарушение феррокинетики при ХЗП вирусной, метаболической, алкоголь-ассоциированной этиологии, приводящее к развитию гепатосидероза, является важным фактором, влияющим на активность ХЗП и его прогноз.

Данные литературы свидетельствуют о том, что истощение железа с помощью флеботомии улучшает биохимические и гистологические исходы у пациентов с ХЗП, снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, сочетание железо-элиминирующей терапии с противовирусной терапией препаратами рекомбинантных интерферонов может улучшить частоту вирусологических ответов у ранее не леченых и не отвечающих на интерферонсодержащую противовирусную терапию пациентов с ХГС [56]. Пути оптимизации патогенетической терапии следует рассматривать в нескольких направлениях: обеспечение элиминации железа (кровопускания, цитаферез, хелаторы железа), а также воздействие на звенья оксидативного стресса с целью уменьшения проявлений ферроптоза.

Выводы

1. По результатам анализа морфологических исследований гепатобиоптатов, выполненных пациентам с хроническими заболеваниями печени

различной этиологии (вирусной, метаболической, алкогольной, аутоиммунной), частота выявления гепатосидероза составила 36,1 % случаев. Наиболее часто синдром перегрузки железом печени наблюдался при сочетании вирусных и алкоголь-ассоциированных заболеваний печени (хронический гепатит С + алкогольный стеатогепатит — 69,6 %; хронический гепатит В + алкогольный стеатогепатит — 66,7 %), в меньшей степени — при алкогольном стеатогепатите (47,5 %), ХГВ (44,4 %), ХГС (38,9 %), значительно реже — при неалкогольном стеатогепатите (25 %).

2. Высокая частота выявленного вторичного гепатосидероза у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии свидетельствует о необходимости совершенствования лечебно-диагностических алгоритмов: пациентам с хроническими заболеваниями печени при верификации диагноза необходимо исследовать параметры обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин, трансферрин, степень насыщения трансферрина), целесообразно проведение МРТ печени в T2-режиме, а также морфологическое исследование гепатобиоптата с применением дополнительной методики гистохимического окрашивания — реакции Перлса. При выявлении специфических особенностей накопления депозитов железа преимущественно в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей, что характерно для наследственного гемохроматоза, целесообразно проведение генетических исследований.

3. Пациенты с наличием вторичного гепатосидероза, независимо от этиологии хронических заболеваний печени, имели более высокую гистологическую активность воспаления в ткани печени. Депозиты железа в виде гемосидерина при вторичных гепатосидерозах представляли смешанный паттерн накопления с локализацией в гепатоцитах I–II ацинарных зон, а также в клетках Купфера. В гепатобиоптатах пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени выявлялись более тяжелые степени гепатосидероза.

4. При выявлении вторичного гепатосидероза при хронических заболеваниях печени необходимо проведение патогенетической терапии с целью обеспечения элиминации железа (кровопускания, цитаферез, хелаторы железа), а также воздействия на звенья оксидативного стресса для уменьшения проявлений ферроптоза.

Литература / References

1. Клиническая феррология. Под ред. Г.Д. Шостки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. [Clinical ferrology. Edited by G.D. Shostka. Moscow: GEOTAR-Media, 2025. (In Russ.)].
2. Национальные клинические рекомендации РФ. Перегрузка железом: диагностика и лечение, 2018. [National Clinical Guidelines of the Russian Federation. Iron overload: Diagnosis and treatment, 2018. (In Russ.)].
3. Camaschella C. Iron and hepcidin: A story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:1–8. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.1
4. Videla L.A, Fernández V., Tapia G., Varela P. Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: Role of Kupffer cells. *Biometals*. 2003;16(1):103–11. DOI: 10.1023/A:1020707811707
5. Anderson E.R., Shah Y.M. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(1):315–30. DOI: 10.1002/cphy.c120016
6. Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampisch H.J., Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary

- hemochromatosis. *N Eng J Med*. 1985;313(20):1256–62. DOI: 10.1056/NEJM198511143132004
7. Lereboullet J., Levillain R., Debesse B. Hepatosiderosis; incidence in alcoholics; statistical study of 350 anatomical examinations. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1956;72(21-23): 684–9. (In French).
 8. Cachin M., Pergola F., Levillain R., Debesse B. Hepatosiderosis and secondary hemochromatosis in alcoholics; value of gastric biopsy. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1956;72(21–23):701–4. (In French).
 9. Powell L.W. Normal human iron storage and its relation to ethanol consumption. *Australas Ann Med*. 1966;15(2):110–5. DOI: 10.1111/imj.1966.15.2.110
 10. Lundvall O., Weinfeld A., Lundin P. Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron. *Acta Med Scand*. 1969;185(4):259–69. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1969.tb07332.x
 11. Sullivan J.L. Iron and sex difference in heart disease risk. *Lancet*. 1981;1(8233):1293–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92463-6
 12. George D.K., Goldwurm S., MacDonald G.A., Cowley L.L., Walker N.I., Ward P.J., et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. 1998;114(2):311–8. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70482-2
 13. Di Bisceglie A.M., Axtoris C.A., Hoofnagle J.H., Bacon B.R. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2108–13. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90339-Z
 14. Hézode C., Cazeneuve C., Coué O., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., Bastie A., et al. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: Prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol*. 1999;31(6):979–84. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80308-0
 15. Moirand R., Mortaji A.M., Loreal O., Pailard F., Brissot P., Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)06034-5
 16. Tsurusaki S., Tsuchiya Y., Koumura T., Nakasone M., Sakamoto T., Matsuoka M., et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis*. 2019;10(6):449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y
 17. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
 18. Yang W.S., SriRamaratnam R., Welsch M.E., Shimada K., Skouta R., Viswanathan V.S., et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1–2):317–31. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010
 19. Левица А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008;87(1):67–74. [Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., et al. Hepsidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics*. 2008;87(1):67–74. (In Russ.)].
 20. Papnicalou G., Tzilianos M., Christakis J., Bogdanos D., Tsimirika K., MacFarlane J., et al. Hepsidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103–5. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4844
 21. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Е.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;28:4–11. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Yu.N. Hepsidin and its relationship with inflammation in patients with anemia of chronic diseases against the background of CHF in the elderly and senile age. *Cardiology*. 2018;28:4–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2457
 22. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788–96. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007
 23. Milic S., Mikolasevic I., Orlic L., Devcic E., Starcevic-Cizmarevic N., Stimac D., et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit*. 2016;22:2144–51. DOI: 10.12659/msm.896494
 24. Aregbesola A., Voutilainen S., Virtanen J.K., Aregbesola A., Tuomainen T.P. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):978–82. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.978
 25. Costa-Matos L., Batista P., Monteiro N., Henriques P., Girão F., Carvalho A. Hfe mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(1):35–41. DOI: 10.1590/S0004-28032013000100008
 26. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23. [Mayansky N.A., Semikina E.L. Hepsidin: The main regulator and a new diagnostic marker. *Diagnostic issues in pediatrics*. 2009;1(1):18–23. (In Russ.)].
 27. Babitt J.L., Huang F., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38(5):531–9. DOI: 10.1038/ng1777
 28. Dongiovanni P., Valenti L., Ludovica Fracanzani A., Gatti S., Cairo G., Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol*. 2008;172(3):738–47. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070097
 29. Deugnier Y., Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4755–60. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4755
 30. Nelson J.E., Wilson L., Brunt E.M., Yeh M.M., Kleiner D.E., Unalp-Arida A., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448–57. DOI: 10.1002/hep.24038
 31. Ramm G.A., Ruddell R.G. Iron homeostasis, hepatocellular injury, and fibrogenesis in hemochromatosis; the role of inflammation in a noninflammatory liver. *Sem Liver Dis*. 2010;30(3):271–87. DOI: 10.1055/s-0030-1255356
 32. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных ХВГ С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;3:32–5. [Nikitin I.G., Kuznetsov S.L., Storozhakov G.I. Serum iron level and results of interferon therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;3:32–5. (In Russ.)].
 33. Bozzini C., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Bassi A., De Matteis G., et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2061–3. DOI: 10.2337/diacare.28.8.2061
 34. Isom H.C., McDevitt E.I., Moon M.S. Elevated hepatic iron: A confounding factor in chronic hepatitis C. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):650–62. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.04.009
 35. Кальм Е.И. Клинико-морфологические особенности течения хронического гепатита при наличии гемосидероза печени: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. [Kalm E.I. Clinical and morphological features of the course of chronic hepatitis in the presence of liver hemosiderosis: Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Saint Petersburg, 2000. (In Russ.)].
 36. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5. DOI: 10.1002/hep.1840010511
 37. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513–20.

38. Scheuer P.J., Williams R., Muir A.R. Hepatic pathology in relatives of patients with idiopathic haemochromatosis. *J Pathol Bacteriol.* 1962;84:53–64.
39. Weiss G. Genetic mechanisms and modifying factors in hereditary hemochromatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):50–8. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.201
40. Радченко В.Г., Гриневиц В.Б., Иванюк Е.С., Лазебник Л.Б. Роль ферритина в оценке заболеваний печени. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(3):432–46. [Radchenko V.G., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S., Lazebnik L.B. The role of ferritin in the assessment of liver diseases. Pharmacoeconomics. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2023;16(3):432–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.200
41. Ludwig J., Hashimoto E., Porayko M.K., Moyer T.P., Ludus W.P. Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. *Gastroenterology.* 1997;112(3):882–8. DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041250
42. Pietrangeli A. Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: How much iron is too much? *J Hepatol.* 2009;50(2):249–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.011
43. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: Role of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2000;21(3):49–98. DOI: 10.1016/S0098-2997(00)00004-2
44. Honma K., Kirihaara S., Nakayama H., Fukuoka T., Ohara T., Kitamori K., et al. Selective autophagy associated with iron overload aggravates non-alcoholic steatohepatitis via ferroptosis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023;248(13):1112–23. DOI: 10.1177/15353702231191197
45. Tsurusaki S., Tsuchiya Y., Koumura T., Nakasone M., Sakamoto T., Matsuoka M., et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis.* 2019;10(6):449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y
46. Köhn-Gaone J., Dwyer B.J., Grzelak C.A., Miller G., Shackel N.A., Ramm G.A., et al. Divergent inflammatory, fibrogenic, and liver progenitor cell dynamics in two common mouse models of chronic liver injury. *Am J Pathol.* 2016;186(7):1762–74. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.03.005
47. Qi J., Kim J.W., Zhou Z., Lim C.W., Kim B. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation mediated cell death in mice. *Am J Pathol.* 2020;190(1):68–81. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.011
48. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
49. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254–61. DOI: 10.1111/liv.14478
50. Miyaniishi K., Tanaka S., Sakamoto H., Kato J. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:200–5. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.006
51. Liu Y., Zhao Y., Wang J. Fenton/Fenton-like processes with in-situ production of hydrogen peroxide/hydroxyl radical for degradation of emerging contaminants: Advances and prospects. *J Hazard Mater.* 2021;404(Pt B):124191. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124191
52. Morgan M.J., Liu Z.G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103–15. DOI: 10.1038/cr.2010.178
53. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. М.: Медпрактика-М, 2004. [Iron overload diseases (hemochromatosis): A guide for physicians. Ed. by A.G. Rumyantsev, Yu.N. Tokarev. Moscow: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
54. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2004. [Radchenko V.G., Stelmakh V.V., Kozlov V.K. Optimization of etiopathogenetic therapy of chronic hepatitis C: A manual for general practitioners, gastroenterologists, hepatologists, and infectious disease specialists. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical Academy, 2004. (In Russ.)].
55. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Терапевтический архив.* 2011;2:67–71. [Stelmakh V.V., Radchenko V.G., Kozlov V.K. Metabolic correctors based on succinic acid as means of pathogenetic therapy for chronic viral hepatitis. *Terapevticheskii Arhiv.* 2011;2:67–71. (In Russ.)].
56. Franchini M., Targher G., Capra F., Montagnana M., Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2008;2(3):335–40. DOI: 10.1007/s12072-008-9076-z

Сведения об авторах

Стельмах Виктория Валерьевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru; 195000, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7942-1227>

Козлов Виктор Константинович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kvk52@mail.ru; 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-215X>

Information about the authors

Victoria V. Stelmakh* — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation.
Contact information: Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru; 195000, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7942-1227>

Viktor K. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Golikov Research Center of Toxicology; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University.
Contact information: kvk52@mail.ru; 192019, Saint Petersburg, Bekhtereva str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-215X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Самусенко Игорь Алексеевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России.

Контактная информация: egors_2000@mail.ru;
197374, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>

Igor A. Samusenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.

Contact information: egors_2000@mail.ru;
197374, Saint Petersburg, Optikov str., 54.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Стельмах В.В.

Сбор и обработка материалов: Стельмах В.В., Самусенко И.А.

Статистическая обработка: Стельмах В.В.

Написание текста: Стельмах В.В., Самусенко И.А.

Редактирование: Козлов В.К.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Стельмах В.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Stelmakh V.V.

Collection and processing of the material: Stelmakh V.V., Samusenko I.A.

Statistical processing: Stelmakh V.V.

Writing of the text: Stelmakh V.V., Samusenko I.A.

Editing: Kozlov V.K.

Proof checking and approval with authors: Stelmakh V.V.

Поступила: 27.11.2025 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 27.11.2025 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026



Secondary Hepatosiderosis in Chronic Liver Diseases Based on the Results of Morphological Examination of Hepatobiopsy Specimens

Victoria V. Stelmakh^{1*}, Viktor K. Kozlov^{2,3}, Igor A. Samusenko⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Golikov Research Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to identify the frequency of secondary hemosiderosis not related to hereditary hemochromatosis, depending on the etiology of chronic diffuse liver disease, in a retrospective study based on the results of morphological examination of liver biopsies.

Materials and methods. The study included 227 patients with chronic diffuse liver diseases of various etiologies (viral (HCV, HBV), metabolic, alcoholic), the average age of patients was 35.3 ± 11.9 years, among those examined there were 153 (67 %) men, 74 (33 %) women. All patients underwent laboratory and instrumental examination: clinical blood test, coagulation test, biochemical blood test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin, lipid phenotyping), virological research methods (HBsAg, HCV antibodies, HCV-RNA, HBV-DNA in blood serum and liver biopsies, expression of HCV non-structural proteins, HBsAg, HBcorAg in liver biopsies), markers of autoimmune liver diseases (ANA, AMA), iron metabolism indices (serum iron, ferritin), as well as hepatobiopsy with morphological examination of biopsy specimens and assessment of the histological activity index (Knodell, 1994), fibrosis stage (Desmet, 1994), Perls staining to detect iron deposits.

Results. Histological examination of hepatobiopsy specimens from patients with chronic liver diseases of various etiologies revealed the presence of iron overload syndrome in 36.1 % of cases. Most often, iron deposits in liver tissue were detected in a combination of viral and alcohol-associated liver diseases (chronic hepatitis C + alcoholic steatohepatitis — 69.6 %; chronic hepatitis B + alcoholic steatohepatitis — 66.7 %), in combination with chronic hepatitis C with metabolically associated fatty liver disease at the stage of steatohepatitis (50 %), with autoimmune hepatitis (50 %); with significant frequency — with alcohol-associated liver diseases (47.5 %), and virus-associated liver diseases — chronic hepatitis B (44.4 %), chronic hepatitis C (38.9 %). Iron overload syndrome in the liver was observed significantly less frequently in non-alcoholic steatohepatitis (25 %). Iron deposits in the form of hemosiderin in secondary hemosiderosis against the background of chronic liver diseases were localized in hepatocytes of the I–II acinar zones, less often in Kupffer cells. Patients with hemosiderosis, regardless of etiology, had higher histological activity of inflammation in liver tissue. More severe degrees of hemosiderosis were detected in liver biopsies of patients with alcohol-associated liver diseases.

Conclusion. The high frequency of secondary hemosiderosis detected in patients with chronic liver diseases of various etiologies indicates the need to improve treatment and diagnostic algorithms: conducting additional examinations to identify iron metabolism disorders, optimizing pathogenetic therapy.

Keywords: iron overload syndrome, hemosiderosis, ferroptosis, chronic liver diseases, pathogenetic therapy, oxidative stress

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Samusenko I.A. Secondary Hemosiderosis in Chronic Liver Diseases Based on the Results of Morphological Examination of Hepatobiopsy Specimens. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1890-5292>

Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов

В.В. Стельмах^{1*}, В.К. Козлов^{2,3}, И.А. Самусенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: выявление частоты вторичного гепатосидероза, не относящегося к наследственному гемохроматозу, в зависимости от этиологии хронического диффузного заболевания печени, в ретроспективном исследовании на основании результатов морфологического исследования биоптатов печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 227 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии (вирусной (HCV, HBV), метаболической, алкогольной), средний возраст больных составил $35,3 \pm 11,9$ года, мужчин среди обследованных было 153 (67 %), женщин — 74 (33 %). Всем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, альбумин, фенотипирование липидов), вирусологические методы исследования (HBsAg, HCV-антитела, HCV-RNA, HBV-DNA в сыворотке крови и гепатобиоптатах, экспрессия неструктурных белков HCV, HBsAg, HBcorAg в гепатобиоптатах), маркеры аутоиммунных заболеваний печени (ANA, AMA), показатели обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин), а также гепатобиопсия с морфологическим исследованием биоптатов и оценкой индекса гистологической активности (Knodell, 1994), стадии фиброзирования (Desmet, 1994), дополнительной окраской по Перлсу для выявления депозитов железа.

Результаты. Гистологическое исследование гепатобиоптатов пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии выявило наличие синдрома перегрузки железом в 36,1 % случаев. Наиболее часто депозиты железа в ткани печени выявлялись при сочетании вирусных и алкоголь-ассоциированных заболеваний печени (хронический гепатит С + алкогольный стеатогепатит — 69,6 %; хронический гепатит В + алкогольный стеатогепатит — 66,7 %); при сочетании хронического гепатита С с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита (50 %), с аутоиммунным гепатитом (50 %); а также со значительной частотой — при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени (47,5 %) и вирус-ассоциированных заболеваниях печени — хроническом гепатите В (44,4 %), хроническом гепатите С (38,9 %). Значительно реже синдром перегрузки железом печени наблюдался при неалкогольном стеатогепатите (25 %). Депозиты железа в виде гемосидерина при вторичных гепатосидерозах на фоне хронических заболеваний печени локализовались в гепатоцитах I–II ацинарных зон, реже в клетках Купфера. Пациенты с гепатосидерозом, независимо от этиологии, имели более высокую гистологическую активность воспаления в ткани печени. Более тяжелые степени гепатосидероза выявлялись в гепатобиоптатах пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени.

Выводы. Высокая частота вторичного гепатосидероза, выявленного у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, свидетельствует о необходимости совершенствования лечебно-диагностических алгоритмов: проведения дополнительных обследований для выявления нарушений обмена железа, оптимизации патогенетической терапии.

Ключевые слова: синдром перегрузки железом, гепатосидероз, ферроптоз, хронические заболевания печени, патогенетическая терапия, оксидативный стресс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стельмах В.В., Козлов В.К., Самусенко И.А. Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1890-5292>

Introduction

The liver plays a leading role in iron homeostasis, participating in a complex feedback mechanism of systemic regulation of circulating iron, providing the body's needs by regulating the absorption of dietary iron from the intestine through the "hepcidin — ferroportin" axis, as well as the intake of recirculating iron from macrophages that extract iron from non-viable red blood cells, preventing excessive accumulation of iron in the body [1].

Hemosiderosis is a pathophysiological process associated with excessive deposition of hemosiderin (a dark yellow pigment based on iron oxide) in body tissues. According to the national clinical guidelines approved at the IV Congress of Hematologists of Russia (2018), iron overload is accompanied by the appearance of free iron ions in blood plasma, extracellular space, and also inside cells; oxidative

damage to proteins and cellular structures leading to cell death; degenerative-dystrophic changes and fibrous transformation of the organs and tissues involved in the process; irreversible disturbances in the structure and functions of the liver, heart, pancreas and other organs of the endocrine system [2]. The development of liver iron overload syndrome is facilitated by excessive absorption of iron through the gastrointestinal tract, excessive parenteral intake, and disruption of the mechanisms regulating iron homeostasis [3].

Hepatosiderosis is the deposition of iron in liver tissue, reliably determined by morphological examination, indirect markers of which are an increase in ferritin levels, the degree of saturation of transferrin, hemoglobin, and the erythrocyte sedimentation rate. Hepatosiderosis plays an important role

in aggravating the course of chronic liver diseases (CLD) of alcoholic, viral, and metabolic etiology, stimulating the processes of fibrosis and hepatocellular damage [4, 5], and increases the risk of developing hepatocellular carcinoma [6].

In 1956, J. Lereboullet et al. and M. Cachin et al. were among the first to report elevated iron levels in the liver of alcoholics based on pathological studies [7, 8]. Subsequently, similar reports appeared in the works of L.W. Powell (1966) and O. Lundvall et al. (1969) [9, 10]. Increased iron stores in non-hemochromatotic metabolic diseases were described in 1981 by J.L. Sullivan [11].

The association between iron metabolism disorders and liver diseases other than hereditary hemochromatosis has been studied in detail in chronic hepatitis C (CHC) [12]. A.M. Di Bisceglie et al. (1992) were the first to discover elevated levels of ferritin and iron in the blood serum of patients with chronic viral hepatitis B, C [13]. In 1999, based on the results of a study involving 209 patients with CHC, iron accumulation in liver tissue was found in 42.1 % of patients, most of them had moderate iron accumulation in the liver (35.4 %), and it was also found that iron accumulation in the liver has a significant relationship with the severity of histological activity and the stage of fibrosis based on the METAVIR classification [14].

In 1997, R. Moirand et al. reported on iron overload syndrome in patients with metabolic disorders against the background of insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, and arterial hypertension [15]. The combination of steatosis, hemosiderosis, and elevated serum ferritin levels (with normal transferrin saturation values) was termed dysmetabolic iron overload syndrome [15] and subsequently stimulated numerous studies aimed at uncovering potential mechanisms underlying iron accumulation in metabolically associated fatty liver disease (MAFLD). Since the discovery of ferroptosis, evidence has accumulated regarding its role as a trigger in the development of steatohepatitis [16]. Ferroptosis is a type of “programmed cell death” identified as non-apoptotic cell death that depends on the concentration of iron ions and lipid hydroperoxides [17, 18].

Many forms of iron overload are characterized by low levels of hepcidin, one of the main regulators of homeostasis of iron synthesized by hepatocytes [19, 20].

Currently, the link between hepcidin levels and CLD, anemia, hypoxia, systemic inflammation, and alcohol consumption has been convincingly confirmed [21–25]. In patients with secondary hemosiderosis associated with CLD, impaired

liver synthetic function leads to a decrease in the production of hepcidin, a key protein in iron metabolism. Hepcidin controls extracellular iron levels by regulating intestinal absorption, placental transport, and iron release from depots [26, 27]. Low hepcidin levels contribute to the development of iron overload, which results in iron deposition in the liver and an increase in the level of nontransferin-bound iron in the bloodstream [5].

The uptake of labile serum iron by the liver, including that not bound to transferrin, and the increased deposition of iron in the cytoplasm of hepatocytes and resident liver macrophages (Kupffer cells) in the form of hemosiderin granules (a complex of degraded ferritin and iron) are regarded by many researchers as a manifestation of a protective mechanism, but can negatively affect the condition of internal organs [28]. Iron accumulation patterns (predominance of deposits in hepatocytes or Kupffer cells) vary depending on the causes of iron overload: for example, increased portal venous iron delivery from the intestine with hepcidin deficiency promotes hepatocellular deposition, while with blood transfusions and excessive parenteral administration, Kupffer cells are more affected. Mixed patterns of iron deposition in the liver are often detected [29].

Iron accumulation in patients with secondary hemosiderosis is characterized by a mixed pattern and is associated with milder iron overload compared to hereditary hemochromatosis, in which excess iron is deposited in hepatocytes and distributed in a decreasing gradient from periportal to centrilobular areas [30]. Unlike hemochromatosis, hemosiderosis does not cause significant tissue damage; however, iron-associated lipid peroxidation in the liver induces apoptosis and ferroptosis of hepatocytes, activation of Kupffer cells, and the release of proinflammatory cytokines, which increase collagen synthesis by stellate cells – the basis for the development of connective tissue and fibrosis [15, 31]. In this regard, the presence of iron overload syndrome is a prognostically unfavorable factor in the progression of CLD [32].

The incidence of hemosiderosis in CLD varies and depends on the etiology. According to a number of authors, liver iron overload is observed in 30–50 % of patients with metabolically associated fatty liver disease, in a significant number of patients who abuse alcohol, and up to 30–40 % in patients with chronic viral hepatitis [33–35].

It should be noted that the issue of iron overload in CLD has received insufficient attention in clinical practice. However, the high prevalence of hemosiderosis in patients with CLD requires

expanded treatment and diagnostic algorithms for this category of patients, as well as, in some cases, the implementation of pathogenetic iron-eliminating therapy.

The aim of this study was to identify the frequency of secondary hemosiderosis, not related to hereditary hemochromatosis, depending on the etiology of chronic liver diseases, in a retrospective study based on the results of morphological examination of liver biopsies of patients in Saint Petersburg.

Materials and methods

A retrospective, single-center population-based study included data from 227 patients with chronic diffuse liver diseases of various etiologies not related to hereditary hemochromatosis. All patients sought diagnosis verification at the clinic of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University for the period 1998–2025. The average age of patients was 35.3 ± 11.9 years; among those examined, there were 153 men (67 %) and 74 women (33 %). All patients underwent laboratory and instrumental examination: clinical blood test, coagulogram, biochemical blood test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin, lipid phenotyping), virological screening (HBsAg, HCV antibodies), markers of autoimmune liver diseases (ANA, AMA), iron metabolism indicators (serum iron, ferritin).

The instrumental examination included ultrasound examination of the liver, gallbladder and bile ducts, pancreas, spleen; esophagogastroduodenoscopy. All patients with CLD underwent a percutaneous liver biopsy using the Menghini method with a 1.4 mm needle to verify the diagnosis after obtaining informed consent. The resulting liver tissue samples were at least 15 mm in length and contained at least six portal tracts. The portion of the biopsy specimen intended for histological examination was fixed for 24 hours in neutral buffered 10% formalin (pH 7.2–7.4); the material was then defatted and dehydrated in increasing concentrations of alcohol and embedded in paraffin using standard techniques, followed by staining of 3–5 μ m thick paraffin sections with histological dyes (hematoxylin and eosin, picrofuchsin using the Van Gieson method, and also for the detection of iron deposits using the Perls method).

The assessment of structural changes in liver tissue was carried out using a semi-quantitative

method using the histological activity index (HAI) according to R.G. Knodell et al. [36] in a scoring system: minimal (1–3 points), low (4–7 points), moderate (8–12 points), severe (13–18 points). The stage of liver fibrosis was assessed using the 4-point system of V.J. Desmet et al. [37], ranging from portal fibrosis (stage I) to cirrhosis with the formation of porto-central vascularized septa and nodular transformation of the liver parenchyma (stage IV). The severity of liver parenchyma iron overload was assessed semi-quantitatively on histological sections stained using the Perls method in accordance with the recommendations of P.J. Scheuer et al. [38].

Morphological examination of histological specimens was performed using a Leica DM LS2 light microscope (Germany) at a magnification of 200–400. Microphotography was performed using a Leica DFC 320 digital camera (Germany) and ASDSee 6.0 software.

To exclude/confirm the viral etiology of CLD, in a number of cases, the detection of genomic and replicative forms of HCV-RNA, HBV-DNA in various biological substrates (blood serum, liver tissue), as well as the expression of non-structural proteins HCV, HBsAg, HBcorAg in hepatobioptic specimens.

Statistical data processing was performed using Microsoft Office Excel 13 and MedCalc 23.2.1. Distributions of variables in the samples are presented as medians and quartile ranges. The Mann – Whitney test for abnormal unrelated variables and the Student's t-test for normal unrelated variables were used for statistical data processing. The Pearson correlation coefficient (r) was estimated to identify a linear relationship between two variables. The χ^2 test was used to analyze qualitative variables. The critical significance level for the null statistical hypothesis was set to 0.05.

Results

The structure of the etiology of CLD in the studied patients is presented in Figure 1. The predominant etiological forms of CLD were viral (HCV, HBV), as well as combined variants (metabolic-associated, autoimmune) of chronic liver diseases.

In the study groups, men outnumbered women, with the male predominance increasing in the group of patients with CLD and hemosiderosis (Table). Patients in both groups initially showed liver dysfunction, manifested by cytolysis and cholestasis.

The stages of CLD, established according to the relevant classifications, are presented in the

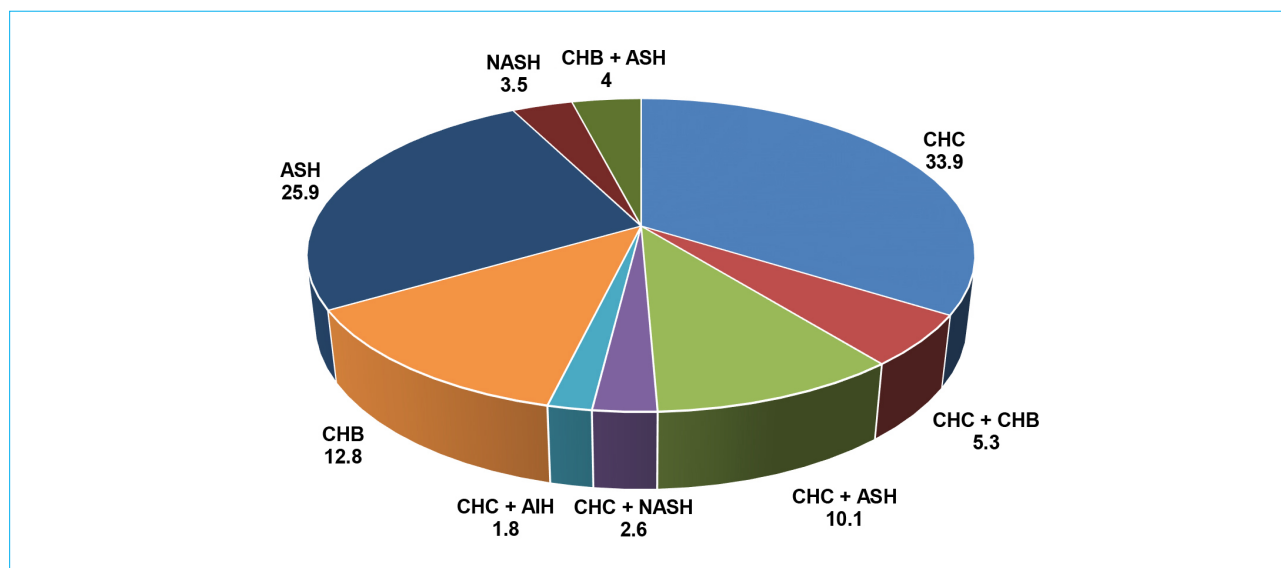


Figure 1. The structure of the etiology of chronic liver diseases in the studied patients ($n = 227$); CHC — chronic hepatitis C, CHB — chronic hepatitis B, ASH — alcoholic steatohepatitis, NASH — non-alcoholic steatohepatitis, AIH — autoimmune hepatitis

Table. No significant differences in the severity of liver fibrosis were found in patients with hemosiderosis. Analysis of the severity of necroinflammatory activity revealed a decrease in the number of patients with minimal histological activity in the hemosiderosis group, along with an increase in the number of patients with moderate histological activity, regardless of the etiology of CLD (Table).

The incidence of hepatic iron overload syndrome, based on histological examination of liver biopsies from patients with CLD ($n = 227$), was 36.1 %. Because iron metabolism regulation is an endogenous function of the liver, CLD of various etiologies may develop ferrokinetic disturbances, which may be accompanied by iron overload syndrome of varying severity. The incidence of hemosiderosis depending on the etiology of chronic liver disease is presented in Figure 2.

Most frequently, iron deposits in the liver tissue were detected in a combination of viral and alcohol-associated diseases (chronic hepatitis C + alcoholic steatohepatitis — 69.6 %; chronic hepatitis B + alcoholic steatohepatitis — 66.7 %; $p < 0.05$), in a combination of chronic hepatitis C with metabolically associated fatty liver disease at the steatohepatitis stage (50 %), in a combination of chronic hepatitis C with autoimmune hepatitis (50 %), and also with a significant frequency — in alcohol-associated liver diseases (47.5 %), and virus-associated liver diseases — chronic hepatitis B (44.4 %), chronic hepatitis C (38.9 %). Significantly less frequently, iron overload syndrome in the liver was

observed in isolated non-alcoholic steatohepatitis (25 %; $p < 0.05$).

In the studied patients with CLD and hemosiderosis, iron deposits were detected in hepatocytes or in liver macrophages located intralobularly or in hepatic sinusoids, or in both cell populations.

Mesenchymal iron deposition was more common than hepatocellular iron accumulation, primarily in hepatocytes of acinar zones I–II, but in most cases both compartments were affected. This distinguishes secondary hemosiderosis from liver iron deposition in primary genetically determined iron overload (hemochromatosis), where iron is found exclusively in the hepatocellular compartment (with the exception of ferroportin disease), and macrophages experience iron deficiency as a result of unimpeded iron export from these cells [39].

It should be noted that liver biopsies from patients with alcohol-associated liver diseases revealed more severe degrees of hemosiderosis. For illustration purposes, liver morphology photographs from patients with mixed hepatitis are provided (Figs. 3, 4).

Domestic authors, when studying a complex of clinical and morphological indicators characterizing the features of the course of CLD in the presence of hemosiderosis, previously identified a negative effect of the degree of hemosiderosis on the processes of fibrosis in liver tissue and the histological activity of liver disease [35, 40]. According to a number of authors, the severity

Table. Clinical and morphological characteristics of the studied patients with chronic liver diseases

Parameters	Groups	
	CLD without hemosiderosis (<i>n</i> = 123)	CLD with hemosiderosis (<i>n</i> = 104)
Age, years		
Mean ± standard error	33.8 ± 12.5	36.9 ± 10.9
Dispersion	18–68	18–67
Gender, <i>n</i> (%)		
Males	74 (60 %)	79 (76 %)
Females	49 (40 %)	26 (24 %)
ALT, U/L		
Mean ± standard error	112.2 ± 8.6	136.7 ± 12.4
Dispersion	58–254	72–268
AST, U/L		
Mean ± standard error	96.4 ± 9.8	102.2 ± 12.7
Dispersion	48–220	36–234
GGT, U/L		
Mean ± standard error	94.2 ± 12.8	85.6 ± 10.3
Dispersion	36–318	38–290
HAI, score (by Knodell)		
Mean ± standard error	4.85 ± 0.24	5.73 ± 0.29*
Dispersion	1–15	1–15
HAI 1–3, <i>n</i> (%)	68 (55.3 %)	37 (35.6 %)*
HAI 4–8, <i>n</i> (%)	40 (32.5 %)	52 (50 %)*
HAI 9–12, <i>n</i> (%)	12 (9.8 %)	11 (10.6 %)
HAI 13–15, <i>n</i> (%)	3 (2.4 %)	4 (3.8 %)
Fibrosis (by Desmet)		
Mean ± standard error	1.56 ± 0.09	1.65 ± 0.11
Dispersion	0–4	0–4
F 0, <i>n</i> (%)	14 (11.4 %)	12 (11.5 %)
F I, <i>n</i> (%)	54 (43.9 %)	41 (39.4 %)
F II, <i>n</i> (%)	34 (27.6 %)	29 (27.9 %)
F III, <i>n</i> (%)	13 (10.6 %)	15 (14.4 %)
F IV, <i>n</i> (%)	8 (6.5 %)	7 (6.7 %)

Note: CLD – chronic liver disease, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transpeptidase, HAI – histological activity index, * – differences are significant at $p < 0.05$.

of necroinflammatory and dystrophic processes in liver tissue in hemosiderosis is also caused by impaired microcirculation due to excessive iron deposition in the vascular wall, constriction of microvessels by siderophages with the formation of microthrombosis [41].

According to the results of the study, biopsies of patients with CLD with the presence of hemosiderosis, regardless of the etiology, were characterized by higher histological activity (Table),

which is consistent with the data obtained by E.I. Kalm (2000) [35]. A correlation was found between the HAI and the stage of fibrosis in the group of patients with CLD and hemosiderosis: the Pearson correlation coefficient was 0.65 ($p < 0.0001$; 95% confidence interval (95% CI): 0.52–0.75), and a correlation was also established between age and the degree of hemosiderosis: the Pearson correlation coefficient was 0.37 ($p < 0.0001$; 95% CI: 0.19–0.53). Stage IV

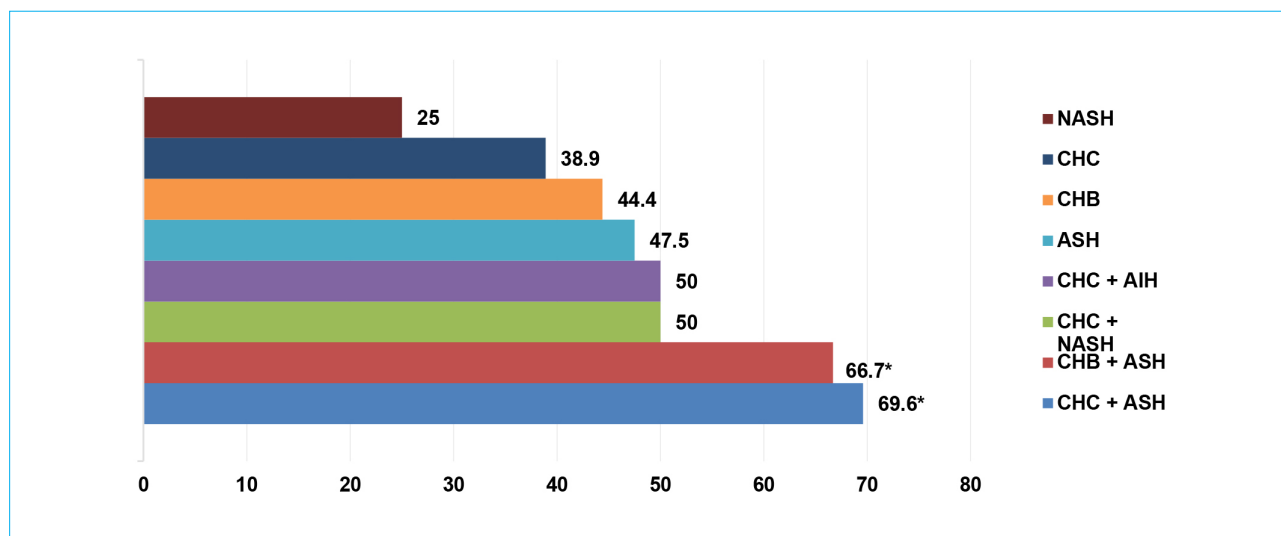


Figure 2. Frequency of detection of hemosiderosis in chronic liver diseases of various etiologies; * — differences are significant at $p < 0.05$; CHC — chronic hepatitis C, CHB — chronic hepatitis B, ASH — alcoholic steatohepatitis, NASH — non-alcoholic steatohepatitis, AIH — autoimmune hepatitis

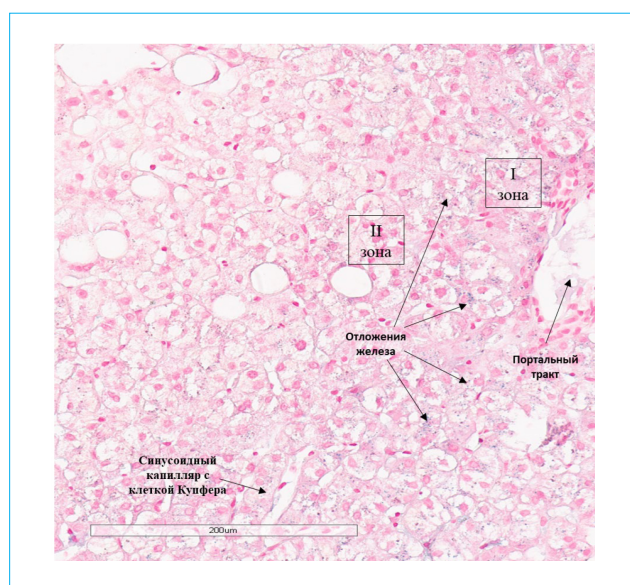


Figure 3. Chronic mixed hepatitis (CHB + CHC + ASH). HAI 5 according to Knodell, F I according to Desmet; hemosiderosis grade II: iron deposition (blue granules) in the cytoplasm of hepatocytes of acinar zones I and II; Perls staining; magnification $\times 200$ (I зона — zone I, II зона — zone II, Отложения железа — iron deposits, Портальный тракт — portal tract, Синусоидный капилляр с клеткой Купфера — sinusoidal capillary with a Kupffer cell)

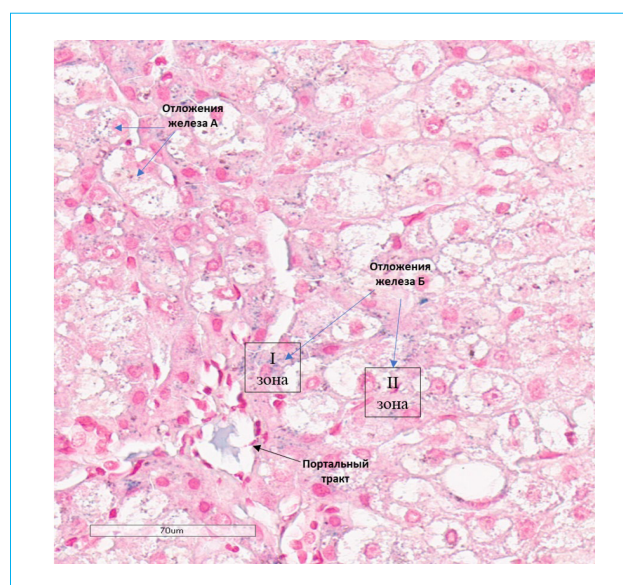


Figure 4. Chronic mixed hepatitis (CHC + alcoholic steatohepatitis); HAI 7 according to Knodell, F I according to Desmet; hemosiderosis grade III; Отложение железа А — Iron deposition A (blue granules), in the cytoplasm of sinusoidal macrophages; Отложение железа Б — Iron deposition B, in the cytoplasm of hepatocytes of acinar zones I (I зона) and II (II зона); Портальный тракт — portal tract; Perls staining; magnification $\times 400$

Discussion

hemosiderosis was most often detected in patients with CLD at the cirrhotic stage and was absent in patients with F0 ($p < 0.05$) (Fig. 5).

The obtained data are consistent with the opinion of researchers [42] that chronic liver diseases, in which an increase in iron stores has great clinical

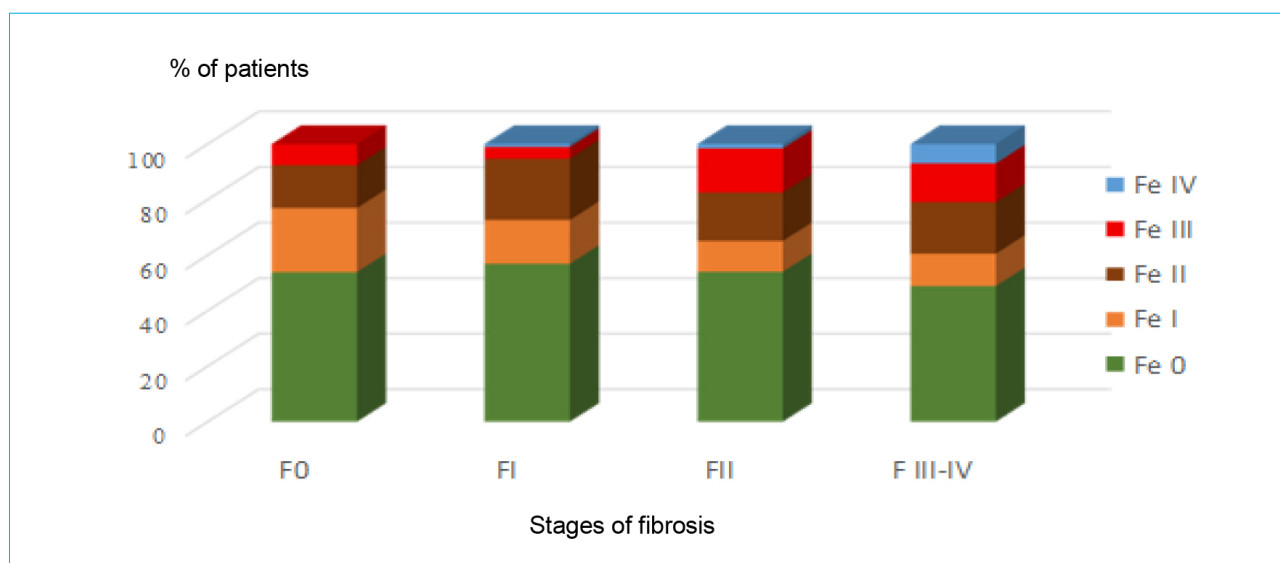


Figure 5. The dependence of the intensity of hemosiderosis on the stage of fibrosis in chronic liver diseases

significance, include combined forms of viral and alcohol-associated liver diseases, the cirrhotic stage of liver disease, as well as liver diseases that develop as a result of exposure to one factor (CHC, CHB, alcoholic steatohepatitis, MAFLD).

The identified differences in the frequency of occurrence of hemosiderosis in CLD of various etiologies reflect both the features of ferrokinetic mechanisms and the complex pathways of intercellular interactions with the induction of necro-inflammatory, fibrotic processes [6, 32, 35].

An important role in the development of hepatocellular damage in CLD is attributed to oxidative stress and the apoptosis and necrobiosis of hepatocytes it induces [43]. In iron overload syndrome, an important role as a trigger for the initiation of inflammation is attributed to hepatic ferroptosis, which is a recently characterized form of iron-dependent programmed cell death caused by oxidative stress and impaired autophagy (the process of intracellular recycling of dysfunctional proteins and other cellular components) [44]. In this regard, ferroptosis may be one of the therapeutic targets for preventing the development of steatohepatitis [45], in which liver cell death is an early event in the context of liver steatosis [46].

Experimental data indicate that ferroptosis is a critical factor in hepatocellular injury and pathological processes associated with MAFLD at the steatohepatitis stage. Inhibition of ferroptosis reduces lipotoxic cell death associated with MAFLD [47]. Overall, the potential role of ferroptosis in the development and progression of CLD requires further study in relevant disease

models and patients, especially given that there are currently no therapeutic options for this category of patients [48, 49].

Excess iron accumulated in hepatocytes exhibits its toxicity by catalyzing the production of reactive oxygen species (ROS) [50]. Free iron forms ROS through the Fenton and Haber – Weiss reactions, where the superoxide radical (O_2^-) reduces ferric iron to ferrous iron, which reacts with hydrogen peroxide (H_2O_2) to form highly reactive hydroxyl radicals ($OH\cdot$) [51]. Hydroxyl radicals lead to increased peroxidation of phospholipids inside organelles and cell membranes, oxidation of amino acid side chains, DNA strand breaks and protein fragmentation [5].

Increased iron-induced ROS in Kupffer cells initiates a proinflammatory cascade in the liver through activation of NF- κ B signaling, leading to increased synthesis of proinflammatory cytokines IL-6, TNF- α , and IL-1 β [52]. In secondary iron overload, hepatocytes and Kupffer cells are exposed to the pathological effects of iron-induced oxidative stress, which subsequently triggers apoptosis or necrosis [53]. Iron-catalyzed products, directly and indirectly affecting stellate cells, stimulate collagen formation, which is the basis for the development of connective tissue and fibrosis [4, 5].

It is well known that under hypoxic conditions, the cellular energy production pathway using succinate is an order of magnitude more powerful than other cellular energy supply mechanisms. Furthermore, when succinic acid preparations are

administered, its indirect antioxidant effects are realized by preserving reduced glutathione. The effects of succinic acid derivatives — succinates — Reamberin® and Remaxol® are aimed at correcting mitochondrial dysfunction and restoring cellular energy-synthesizing function lost during hypoxia and oxidative stress. Therefore, these preparations are classified as energotropic antihypoxants. It has been established that the implementation of this therapeutic strategy in the treatment of patients helps to reduce the severity of oxidative stress and the activity of lipid peroxidation processes in cell membranes, and restore the functional activity of various cells, including hepatocytes and cells of the mononuclear phagocyte system [54, 55].

Thus, hemosiderosis, reliably determined by morphological examination, plays a significant role in aggravating the course of CLD of various etiologies due to the stimulation of fibrosis and hepatocellular damage. Impaired ferrokinetic function in viral, metabolic, and alcohol-related CLD, leading to the development of hemosiderosis, is a significant factor influencing the disease's activity and prognosis.

Literature data indicate that iron depletion by phlebotomy improves biochemical and histological outcomes in patients with CLD and reduces the risk of developing hepatocellular carcinoma. Furthermore, the combination of iron-eliminating therapy with antiviral therapy using recombinant interferons can improve the virological response rate in previously untreated and unresponsive patients with CHC [56]. Optimization of pathogenetic therapy should be considered in several areas: ensuring iron elimination (bloodletting, cytapheresis, iron chelators), as well as targeting oxidative stress pathways to reduce the manifestations of ferroptosis.

Conclusions

1. Based on the analysis of morphological studies of hepatobiopsy specimens performed in patients with chronic liver diseases of various etiologies

(viral, metabolic, alcoholic, autoimmune), the incidence of hemosiderosis was 36.1 % of cases. Most frequently, liver iron overload syndrome was observed with a combination of viral and alcohol-associated liver diseases (chronic hepatitis C + alcoholic steatohepatitis — 69.6 %; chronic hepatitis B + alcoholic steatohepatitis — 66.7 %), to a lesser extent — with alcoholic steatohepatitis (47.5 %), CHB (44.4 %), CHC (38.9 %), and much less frequently — with non-alcoholic steatohepatitis (25 %).

2. The high incidence of secondary hemosiderosis in patients with chronic liver diseases of various etiologies suggests the need to improve treatment and diagnostic algorithms. To verify the diagnosis, patients with chronic liver diseases should undergo iron metabolism tests (serum iron, ferritin, transferrin, and transferrin saturation). T2-weighted MRI of the liver is advisable, as is morphological examination of a liver biopsy specimen using the Perls reaction, an additional histochemical staining technique. Genetic testing is advisable if specific patterns of iron accumulation, predominantly in hepatocytes and biliary epithelial cells, are detected, which is characteristic of hereditary hemochromatosis.

3. Patients with secondary hemosiderosis, regardless of the etiology of chronic liver disease, had higher histological inflammatory activity in the liver tissue. Iron deposits in the form of hemosiderin in secondary hemosiderosis showed a mixed accumulation pattern, localized in hepatocytes of acinar zones I–II, as well as in Kupffer cells. More severe degrees of hemosiderosis were detected in liver biopsies from patients with alcohol-associated liver disease.

4. When secondary hemosiderosis is detected in chronic liver diseases, it is necessary to carry out pathogenetic therapy in order to ensure the elimination of iron (bloodletting, cytapheresis, iron chelators), as well as to influence the links of oxidative stress to reduce the manifestations of ferroptosis.

References / Литература

1. *Клиническая феррология*. Под ред. Г.Д. Шостки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. [Clinical ferrology. Edited by G.D. Shostka. Moscow: GEOTAR-Media, 2025. (In Russ.).]
2. *Национальные клинические рекомендации РФ. Перегрузка железом: диагностика и лечение*, 2018. [National Clinical Guidelines of the Russian Federation. Iron overload: Diagnosis and treatment, 2018. (In Russ.).]
3. Camaschella C. Iron and hepcidin: A story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:1–8. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.1
4. Videla L.A., Fernández V., Tapia G., Varela P. Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: Role of Kupffer cells. *Biomaterials*. 2003;16(1):103–11. DOI: 10.1023/A:1020707811707
5. Anderson E.R., Shah Y.M. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(1):315–30. DOI: 10.1002/cphy.c120016
6. Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampisch H.J., Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary

- hemochromatosis. *N Eng J Med*. 1985;313(20):1256–62. DOI: 10.1056/NEJM198511143132004
7. Lereboullet J., Levillain R., Debesse B. Hepatosiderosis; incidence in alcoholics; statistical study of 350 anatomical examinations. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1956;72(21-23): 684–9. (In French).
 8. Cachin M., Pergola F., Levillain R., Debesse B. Hepatosiderosis and secondary hemochromatosis in alcoholics; value of gastric biopsy. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1956;72(21–23):701–4. (In French).
 9. Powell L.W. Normal human iron storage and its relation to ethanol consumption. *Australas Ann Med*. 1966;15(2):110–5. DOI: 10.1111/imj.1966.15.2.110
 10. Lundvall O., Weinfeld A., Lundin P. Iron stores in alcohol abusers. I. Liver iron. *Acta Med Scand*. 1969;185(4):259–69. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1969.tb07332.x
 11. Sullivan J.L. Iron and sex difference in heart disease risk. *Lancet*. 1981;1(8233):1293–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92463-6
 12. George D.K., Goldwurm S., MacDonald G.A., Cowley L.L., Walker N.I., Ward P.J., et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. 1998;114(2):311–8. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70482-2
 13. Di Bisceglie A.M., Axtoris C.A., Hoofnagle J.H., Bacon B.R. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2108–13. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90339-Z
 14. Hézode C., Cazeneuve C., Coué O., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., Bastie A., et al. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: Prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol*. 1999;31(6):979–84. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80308-0
 15. Moirand R., Mortaji A.M., Loreal O., Pailard F., Brissot P., Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)06034-5
 16. Tsurusaki S., Tsuchiya Y., Koumura T., Nakasone M., Sakamoto T., Matsuoka M., et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis*. 2019;10(6):449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y
 17. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
 18. Yang W.S., SriRamaratnam R., Welsch M.E., Shimada K., Skouta R., Viswanathan V.S., et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1–2):317–31. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010
 19. Левица А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008;87(1):67–74. [Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., et al. Hepsidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics*. 2008;87(1):67–74. (In Russ.)].
 20. Papnicolaou G., Tzilianos M., Christakis J., Bogdanos D., Tsimirika K., MacFarlane J., et al. Hepsidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103–5. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4844
 21. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Е.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;28:4–11. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Yu.N. Hepsidin and its relationship with inflammation in patients with anemia of chronic diseases against the background of CHF in the elderly and senile age. *Cardiology*. 2018;28:4–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2457
 22. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788–96. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007
 23. Milic S., Mikolasevic I., Orlic L., Devcic E., Starcevic-Cizmarevic N., Stimac D., et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit*. 2016;22:2144–51. DOI: 10.12659/msm.896494
 24. Aregbesola A., Voutilainen S., Virtanen J.K., Aregbesola A., Tuomainen T.P. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):978–82. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.978
 25. Costa-Matos L., Batista P., Monteiro N., Henriques P., Girão F., Carvalho A. Hfe mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(1):35–41. DOI: 10.1590/S0004-28032013000100008
 26. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23. [Mayansky N.A., Semikina E.L. Hepsidin: The main regulator and a new diagnostic marker. *Diagnostic issues in pediatrics*. 2009;1(1):18–23. (In Russ.)].
 27. Babitt J.L., Huang F., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38(5):531–9. DOI: 10.1038/ng1777
 28. Dongiovanni P., Valenti L., Ludovica Fracanzani A., Gatti S., Cairo G., Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol*. 2008;172(3):738–47. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070097
 29. Deugnier Y., Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4755–60. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4755
 30. Nelson J.E., Wilson L., Brunt E.M., Yeh M.M., Kleiner D.E., Unalp-Arida A., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448–57. DOI: 10.1002/hep.24038
 31. Ramm G.A., Ruddell R.G. Iron homeostasis, hepatocellular injury, and fibrogenesis in hemochromatosis; the role of inflammation in a noninflammatory liver. *Sem Liver Dis*. 2010;30(3):271–87. DOI: 10.1055/s-0030-1255356
 32. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных ХВГ С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;3:32–5. [Nikitin I.G., Kuznetsov S.L., Storozhakov G.I. Serum iron level and results of interferon therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;3:32–5. (In Russ.)].
 33. Bozzini C., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Bassi A., De Matteis G., et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2061–3. DOI: 10.2337/diacare.28.8.2061
 34. Isom H.C., McDevitt E.I., Moon M.S. Elevated hepatic iron: A confounding factor in chronic hepatitis C. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):650–62. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.04.009
 35. Кальм Е.И. Клинико-морфологические особенности течения хронического гепатита при наличии гемосидероза печени: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. [Kalm E.I. Clinical and morphological features of the course of chronic hepatitis in the presence of liver hemosiderosis: Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Saint Petersburg, 2000. (In Russ.)].
 36. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5. DOI: 10.1002/hep.1840010511
 37. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513–20.

38. Scheuer P.J., Williams R., Muir A.R. Hepatic pathology in relatives of patients with idiopathic haemochromatosis. *J Pathol Bacteriol.* 1962;84:53–64.
39. Weiss G. Genetic mechanisms and modifying factors in hereditary hemochromatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):50–8. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.201
40. Радченко В.Г., Гриневиц В.Б., Иванюк Е.С., Лазебник Л.Б. Роль ферритина в оценке заболеваний печени. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(3):432–46. [Radchenko V.G., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S., Lazebnik L.B. The role of ferritin in the assessment of liver diseases. Pharmacoeconomics. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2023;16(3):432–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.200
41. Ludwig J., Hashimoto E., Porayko M.K., Moyer T.P., Balducci W.P. Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. *Gastroenterology.* 1997;112(3):882–8. DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041250
42. Pietrangeli A. Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: How much iron is too much? *J Hepatol.* 2009;50(2):249–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.011
43. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: Role of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2000;21(3):49–98. DOI: 10.1016/S0098-2997(00)00004-2
44. Honma K., Kirihaara S., Nakayama H., Fukuoka T., Ohara T., Kitamori K., et al. Selective autophagy associated with iron overload aggravates non-alcoholic steatohepatitis via ferroptosis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023;248(13):1112–23. DOI: 10.1177/15353702231191197
45. Tsurusaki S., Tsuchiya Y., Koumura T., Nakasone M., Sakamoto T., Matsuoka M., et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis.* 2019;10(6):449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y
46. Köhn-Gaone J., Dwyer B.J., Grzelak C.A., Miller G., Shackel N.A., Ramm G.A., et al. Divergent inflammatory, fibrogenic, and liver progenitor cell dynamics in two common mouse models of chronic liver injury. *Am J Pathol.* 2016;186(7):1762–74. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.03.005
47. Qi J., Kim J.W., Zhou Z., Lim C.W., Kim B. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation mediated cell death in mice. *Am J Pathol.* 2020;190(1):68–81. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.011
48. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
49. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254–61. DOI: 10.1111/liv.14478
50. Miyaniishi K., Tanaka S., Sakamoto H., Kato J. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:200–5. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.006
51. Liu Y., Zhao Y., Wang J. Fenton/Fenton-like processes with in-situ production of hydrogen peroxide/hydroxyl radical for degradation of emerging contaminants: Advances and prospects. *J Hazard Mater.* 2021;404(Pt B):124191. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124191
52. Morgan M.J., Liu Z.G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103–15. DOI: 10.1038/cr.2010.178
53. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. М.: Медпрактика-М, 2004. [Iron overload diseases (hemochromatosis): A guide for physicians. Ed. by A.G. Rumyantsev, Yu.N. Tokarev. Moscow: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
54. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2004. [Radchenko V.G., Stelmakh V.V., Kozlov V.K. Optimization of etiopathogenetic therapy of chronic hepatitis C: A manual for general practitioners, gastroenterologists, hepatologists, and infectious disease specialists. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical Academy, 2004. (In Russ.)].
55. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Терапевтический архив.* 2011;2:67–71. [Stelmakh V.V., Radchenko V.G., Kozlov V.K. Metabolic correctors based on succinic acid as means of pathogenetic therapy for chronic viral hepatitis. *Terapevticheskii Archiv.* 2011;2:67–71. (In Russ.)].
56. Franchini M., Targher G., Capra F., Montagnana M., Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2008;2(3):335–40. DOI: 10.1007/s12072-008-9076-z

Information about the authors

Victoria V. Stelmakh* — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. Contact information: Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru; 195000, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7942-1227>

Viktor K. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Golikov Research Center of Toxicology; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University. Contact information: kvk52@mail.ru; 192019, Saint Petersburg, Bekhtereva str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-215X>

Сведения об авторах

Стельмах Виктория Валерьевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru; 195000, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7942-1227>

Козлов Виктор Константинович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kvk52@mail.ru; 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-215X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Igor A. Samusenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.

Contact information: egors_2000@mail.ru;

197374, Saint Petersburg, Optikov str., 54.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>

Самусенко Игорь Алексеевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России.

Контактная информация: egors_2000@mail.ru;

197374, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Stelmakh V.V.

Collection and processing of the material: Stelmakh V.V., Samusenko I.A.

Statistical processing: Stelmakh V.V.

Writing of the text: Stelmakh V.V., Samusenko I.A.

Editing: Kozlov V.K.

Proof checking and approval with authors: Stelmakh V.V.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Стельмах В.В.

Сбор и обработка материалов: Стельмах В.В., Самусенко И.А.

Статистическая обработка: Стельмах В.В.

Написание текста: Стельмах В.В., Самусенко И.А.

Редактирование: Козлов В.К.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Стельмах В.В.

Submitted: 27.11.2025 Accepted: 01.03.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 27.11.2025 Принята: 01.03.2026 Опубликовано: 30.04.2026



Клинико-генетическая база данных как инструмент комплексного анализа орфанного заболевания на примере болезни Вильсона — Коновалова

И.Г. Тулузановская^{1*}, Н.А. Жученко¹, М.С. Балашова^{1,2}, С.Д. Буренчев¹, О.С. Сенина¹, М.С. Жаркова¹, Т.П. Розина^{1,3}, О.С. Глов^{4,5,6,7}, Т.М. Игнатова⁸, А.Ю. Асанов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Цель: провести комплексный анализ клинико-генетической базы данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова и оценить возможности ее использования в качестве инструмента для эпидемиологических и клинических исследований.

Материалы и методы. Данные 296 пациентов с диагнозом «болезнь Вильсона — Коновалова» включены в клинико-генетическую базу данных за период 2015–2025 гг. Проведена комплексная оценка результатов клинического обследования пациентов при первичной диагностике и мониторинге состояния, и данных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических и инструментальных исследований.

Результаты. Среди 296 пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК) было 120 мужчин и 176 женщин. Возраст варьировал в диапазоне от 14 до 67 лет, при этом средний возраст составил $30,0 \pm 6,5$ года. Среди обследованных 281 человек (94,94 %) проживает на территории Российской Федерации.

Анализ распределения пациентов по клиническим формам заболевания выявил: абдоминальная форма БВК диагностирована у 140 (47,29 %) пациентов, неврологическая — у 18 (6,09 %), смешанная — у 99 (33,45 %), а бессимптомная форма — у 39 (13,17 %) больных.

При изучении особенностей дебюта заболевания установлено, что у 67 (22,63 %) пациентов на момент выявления БВК отсутствовали выраженные клинические проявления, из них у 17 (25,37 %) заболевание выявлено при семейном скрининге.

Молекулярно-генетическое исследование гена *ATP7B* выполнено 146 пациентам. Из выявленных патогенных вариантов наиболее распространенным является с.3207C>A (p.His1069Gln), который встретился у 114 (78,08 %) пациентов; большинство пациентов (72,5 %) оказались компаунд-гетерозиготами, а единичные редкие варианты гена *ATP7B* были обнаружены в 16,15 % случаев.

Дополнительно проведен анализ течения БВК у пациентов, перенесших COVID-19. Результаты показали, что у 41,17 % наблюдалось утяжеление неврологических проявлений заболевания. Также у 9,8 % пациентов с изначально бессимптомной формой БВК после перенесенной коронавирусной инфекции были зафиксированы первые клинические проявления болезни.

Выводы. Сформированная клинико-генетическая база данных — это эффективный инструмент в изучении БВК, обеспечивающий информационную основу для эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, орфанные болезни, база данных, ген *ATP7B*, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность: статья выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», реализуемой на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Для цитирования: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Буренчев С.Д., Сенина О.С., Жаркова М.С., Розина Т.П., Глотов О.С., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю. Клинико-генетическая база данных как инструмент комплексного анализа орфанного заболевания на примере болезни Вильсона — Коновалова. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1895-5325>

Clinical Genetic Database as a Tool for Comprehensive Analysis of Orphan Disease Using Wilson's Disease as an Example

Inna G. Tuluzanovskaya^{1*}, Natalya A. Zhuchenko¹, Maria S. Balashova^{1,2}, Sergey D. Burenchev¹, Olesya S. Senina¹, Maria S. Zharkova¹, Teona P. Rozina^{1,3}, Oleg S. Glotov^{4,5,6,7}, Tatiana M. Ignatova⁸, Aliy Yu. Asanov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ LLC Serbalab, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Aim: to conduct a comprehensive analysis of the clinical-genetic database of patients with Wilson's disease and to evaluate the possibilities of using it as a tool for epidemiological and clinical research.

Materials and methods. The study is based on data from 296 patients diagnosed with Wilson's disease (WD), included in the clinical-genetic database for the period 2015–2025. The study involved a comprehensive assessment of results of clinical examinations of patients, including initial diagnosis and monitoring of their condition; laboratory test data, including molecular-genetic studies (performed using next generation sequencing and polymerase chain reaction); results of instrumental examinations.

Results. The analysis of the clinical genetic database of patients with Wilson's disease included data on 296 patients: 120 males and 176 females. The age of the study participants ranged from 14 to 67 years, with a mean age of 30.0 ± 6.5 years. Among the examined patients, 281 (94.94 %) individuals reside in the Russian Federation.

Analysis of the distribution of patients by clinical forms of the disease revealed the following: abdominal form of WD was diagnosed in 140 (47.29 %) patients; neurological form — in 18 (6.09 %); mixed form — in 99 (33.45 %); asymptomatic form — in 39 (13.17 %) patients.

When studying the characteristics of disease onset, it was found that 67 (22.63 %) patients had no pronounced clinical manifestations at the time of diagnosis. Among them, 17 patients (25.37 % of those with asymptomatic onset) were diagnosed through family screening.

Molecular-genetic testing of the *ATP7B* gene was performed in 146 patients. Among the identified pathogenic variants, the most common was c.3207C>A (p.His1069Gln), detected in 114 (78.08 %) patients. The majority of patients (72.5 %) were compound heterozygotes, while rare variants of the *ATP7B* gene were found in 16.15 % of cases.

Additionally, an analysis of course in WD patients who had COVID-19 was conducted. The results showed that 41.1 % experienced worsening of neurological symptoms. Furthermore, 9.8 % of patients with initially asymptomatic WD developed the first clinical manifestations of the disease after COVID-19 infection.

Conclusions. The developed clinical-genetic database is an effective tool for studying WD, providing an informational basis for further epidemiological, clinical, and molecular genetic research.

Keywords: Wilson's disease, orphan diseases, database, *ATP7B* gene, COVID-19

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement: this research work was supported by the Academic leadership program Priority 2030 proposed by Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

For citation: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Burenchev S.D., Senina O.S., Zharkova M.S., Rozina T.P., Glotov O.S., Ignatova T.M., Asanov A.Yu. Clinical Genetic Database as a Tool for Comprehensive Analysis of Orphan Disease Using Wilson's Disease as an Example. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1895-5325>

Введение

Орфанные болезни включают в себя угрожающие жизни и здоровью хронические состояния, имеющие низкую встречаемость и требующие для лечения специальные препараты. В настоящее время более 300 млн человек во всем мире страдают от орфанных болезней [1–3]. Критерии

отнесения заболеваний к орфанным различаются: в США — менее 1 случая на 1500 человек, в Канаде и ЕС — менее 1 на 2000, в Японии — менее 50 000 пациентов в стране, а в Китае — 1 случай на 500 000 человек либо 1 на 10 000 новорожденных [4, 5].

Орфанные (редкие) заболевания в Российской Федерации — это заболевания, имеющие распространенность не более 1 случая на 10 000 населения¹. В перечне орфанных заболеваний, формируемом Министерством здравоохранения Российской Федерации, на начало 2025 г. приведен список из 297 позиций, включающий более 2000 нозологий (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>).

Систематизация данных в виде баз или регистров — необходимое условие изучения орфанных заболеваний и проведения различных исследований (эпидемиологических, фармакологических, клинических, молекулярно-генетических и др.), однако низкое качество данных о характере и тяжести течения заболеваний, а также о долгосрочном эффекте терапии ограничивает клинические исследования в этой области [3]. Наиболее известным регистром, предназначенным для предоставления информации о редких заболеваниях, является Orphanet (<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>). В Российской Федерации действуют два официальных перечня орфанных заболеваний и несколько ограниченных по возможностям регистров пациентов, дополняемых данными от пациентских организаций и научных учреждений².

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК, гепатоцеребральная дегенерация) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание обмена меди, вызванное патогенными вариантами гена *ATP7B* (OMIM 277900). БВК включена в перечень орфанных заболеваний Российской Федерации (код E83.0) и относится к числу генетических болезней с эффективной патогенетической терапией, что существенно улучшает прогноз для пациентов³ [6].

Распространенность БВК оценивается в среднем как 1 на 30 тыс. населения, хотя в последние годы фиксируются данные о более высокой частоте [7, 8]. Из-за неспецифичности симптомов и низкой настороженности врачей амбулаторного звена диагностика часто запаздывает [9]. Попытки выявить корреляцию между вариантами гена *ATP7B* и клиническими проявлениями в большинстве случаев не дали однозначных результатов [10].

Отдельные особенности течения отмечены у гомозиготных носителей варианта H1069Q (распространенного у европейцев), однако большинство пациентов — компаунд-гетерозиготы,

что затрудняет набор репрезентативных выборок. Кроме того, на клиническую картину влияют и другие факторы — генетические, эпигенетические и средовые [11].

Так почему БВК по-прежнему представляет собой сложную клиническую задачу? Редкость заболевания, отсутствие регистров и референтных центров приводит к дефициту клинических данных, особенно долгосрочных.

В ряде стран существуют регистры БВК и проводятся когортные исследования на основе данных регистров или баз страховых случаев, а информационные технологии в здравоохранении начинают использовать для оценки исходов лечения, смертности и государственных расходов, связанных с пациентами с БВК [9, 12–14]. Один из крупнейших анализов долгосрочного наблюдения (70 лет) за более чем 900 пациентами с болезнью Вильсона проведен в Польше — первые данные собирались в отделении неврологии Варшавского института психиатрии и неврологии, позже был создан референтный центр [9].

С 2015 г. в Сеченовском Университете началось формирование клинико-генетической базы данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова.

Цель исследования: провести комплексный анализ клинико-генетической базы данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова и оценить возможности ее использования в качестве инструмента для эпидемиологических и клинических исследований.

Материалы и методы

Работа основана на изучении данных 296 пациентов с диагнозом «болезнь Вильсона — Коновалова», наблюдавшихся в Клиническом центре (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева; Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко) Сеченовского Университета за период с 2015 по 2025 г.

Все участники исследования или их законные представители подписали информированное согласие.

При создании клинико-генетической базы данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова использована программа Microsoft Office Excel 2010. Структура базы данных включает в себя

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». Собрание законодательства РФ. 2012. № 19. Ст. 2428.

² Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 2 июня 2015 г. № 461 «Об организации Референт-центра врожденных наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний». Регистры редких (орфанных) заболеваний. Алгоритм предоставления сведений о пациенте с редким (орфанным) заболеванием в региональный сегмент федерального регистра: методические рекомендации. Департамент здравоохранения г. Москвы. Сост. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Уткин С.А. и др.

³ Постановление Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». Собрание законодательства РФ. 2012. № 19. Ст. 2428.

таблицы, предназначенные для хранения информации, а также стандартные методы обработки информации.

Каждому пациенту присваивался индивидуальный номер (ID); использовались результаты клинического обследования (первичные и при мониторинге), лабораторных (включая молекулярно-генетические: секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, NGS), полимеразная цепная реакция (ПЦР)), инструментальных исследований, а также сведения об отдаленных эффектах пожизненной терапии патогенетической препаратами (такими, как пеницилламин, производные цинка, триентин). Сбор информации проводился ретроспективным методом и текущей регистрацией.

Клинические и инструментальные данные

Проводимое стандартное обследование включало: врачебный осмотр; лабораторное (общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансфераза, холинэстераза, билирубин; альбумин; церулоплазмин в плазме крови, медь в суточной моче; тестирование гена *ATP7B*); инструментальное исследование (осмотр при помощи щелевой лампы, ультразвуковое исследование, эзофагогастроудоденоскопия, электрокардиограмма); медико-генетическое консультирование.

По показаниям проводились консультации узких специалистов (кардиолог, гинеколог, хирург, гематолог, нефролог, психиатр, трансплантолог),

а также электроэнцефалография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, фиброэластография, биопсия печени (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование

Верификация молекулярной причины заболевания при помощи тестирования гена *ATP7B* проведена 146 пациентам, из них: методом таргетного секвенирования (NGS) — 74 пациентам (проводился на базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»); методом ПЦР — 72 пациентам (проводился в сторонних организациях).

Сбор образцов биоматериала (кровь) пациентов проводился путем забора периферической крови (5 мл) в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Хранение образцов осуществлялось при температуре -70°C . Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit. Применяемая таргетная NGS-панель включала ген *ATP7B* и ряд потенциальных генетических модификаторов: *HFE*, *COMMD1*, *XIAP*, *CFTR*, *APOE*, *PRNP* (NimbleGenSeqCap EZ Choice: 151012_HG38_CysFib_EZ_HX3 (ROCHE, Швейцария)). Определение последовательности выбранных генов проводилось с использованием системы высокопроизводительного полногеномного секвенирования MiSeq Sequencing System (Illumina, США).

Биоинформатический анализ

Биоинформационный анализ результатов секвенирования образцов ДНК проводился с помощью программ «GeneTalk» (<https://www.gene-talk.de/>),

Таблица 1. План обследования

Плановое обследование		
Этапы	Всем	По показаниям
Сбор анамнеза	Да	
Врачебный осмотр	Гепатолог, офтальмолог, невролог	Кардиолог, гинеколог, хирург, гематолог, нефролог, психиатр, трансплантолог
Медико-генетическое консультирование	Генетик	
Инструментальное исследование	Осмотр при помощи щелевой лампы, ультразвукового исследования, эзофагогастроудоденоскопии, электрокардиографии	Электроэнцефалография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, фиброэластография, биопсия печени
Лабораторное исследование	1. Общий анализ крови и мочи 2. Биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансфераза, холинэстераза, билирубин; альбумин; церулоплазмин в плазме крови, медь в суточной моче 3. Молекулярно-генетическое тестирование гена <i>ATP7B</i>	

«UGENE» (<http://ugene.unipro.ru/>), «IonReporter» (<https://ionreporter.lifetechnologies.com/ir/>), «PolyPhen-2» (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/) и «PAPI» (<http://papi.unipv.it/>).

Интерпретация полученных данных проходила в соответствии с рекомендациями Руководства по интерпретации данных [15, 16]. Для прогнозирования эффекта вариантов использовались программы предсказания патогенности: SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/), ClinVar, PROVEAN, fathmm-MKL, WilsonGen и другие.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS Statistics (IBM, США) и в программе Statistica for Windows 10.0.

Результаты

Сформирована клинико-генетическая база данных пациентов с БВК (свидетельство о государственной регистрации клинико-генетической базы данных № 2024626180, 2024). Обследовано 296 пациентов: 120 мужчин и 176 женщин в возрасте от 14 до 67 лет (средний возраст — $30,0 \pm 6,5$ года), находившихся на стационарном лечении в период с 2015 по 2025 г. Из них 27 % ($n = 80$) относятся к семейным случаям. Из 296 пациентов 281 (94,94 %) проживают на территории Российской Федерации (РФ), 15 (5,06 %) являются гражданами других государств: Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Латвия, Таджикистан, Украина (рис. 1). Региональное распределение заболевания на территории Российской Федерации представлено следующими данными: Центральный федеральный округ — 57,78 % ($n = 171$), Приволжский федеральный округ — 12,84 %

($n = 38$), Уральский федеральный округ — 6,08 % ($n = 18$), Южный федеральный округ — 6,43 % ($n = 19$), Сибирский федеральный округ — 2,36 % ($n = 7$), Северо-Западный федеральный округ — 4,05 % ($n = 12$), Северо-Кавказский федеральный округ — 3,37 % ($n = 10$), Дальневосточный федеральный округ — 2,03 % ($n = 6$).

Диагностика заболевания основывалась на оценке ведущих показателей: уровне церулоплазмينا в плазме крови, меди в суточной моче, наличии кольца Кайзера — Флейшера и др. [17]. Также с целью объективной оценки показателей применялась Лейпцигская балльная шкала (2001 г.). У большинства пациентов преобладали признаки поражения печени: абдоминальная форма отмечена у 140 пациентов, что составило 47,29 %, неврологическая форма — у 18 (6,09 %), смешанная форма — у 99 (33,45 %), бессимптомная форма — у 39 (13,17 %). При этом у 54 пациентов причиной обращения впервые стало установление диагноза «болезнь Вильсона — Коновалова» у родственника, а у 41 выявлено при случайном обследовании.

При дебюте заболевания у 67 (22,63 %) пациентов не было выраженных клинических проявлений (из них у 17 (25,37 %) заболевание выявлено при семейном скрининге), у 72 (24,32 %) преобладали жалобы на слабость, у 64 (21,62 %) — на отеки/увеличение размеров живота, 49 (16,55 %) — дрожание/тремор рук, ног или головы, 36 (12,16 %) — нарушение менструального цикла (аменорея/дисменорея), 31 (10,47 %) — нарушение речи, 24 (7,77 %) — кровотечения, 17 (5,74 %) — боли/тяжесть в правом подреберье, 10 (3,37 %) — артралгии.

Следует отметить, что спектр жалоб был достаточно широким — количество жалоб у пациентов

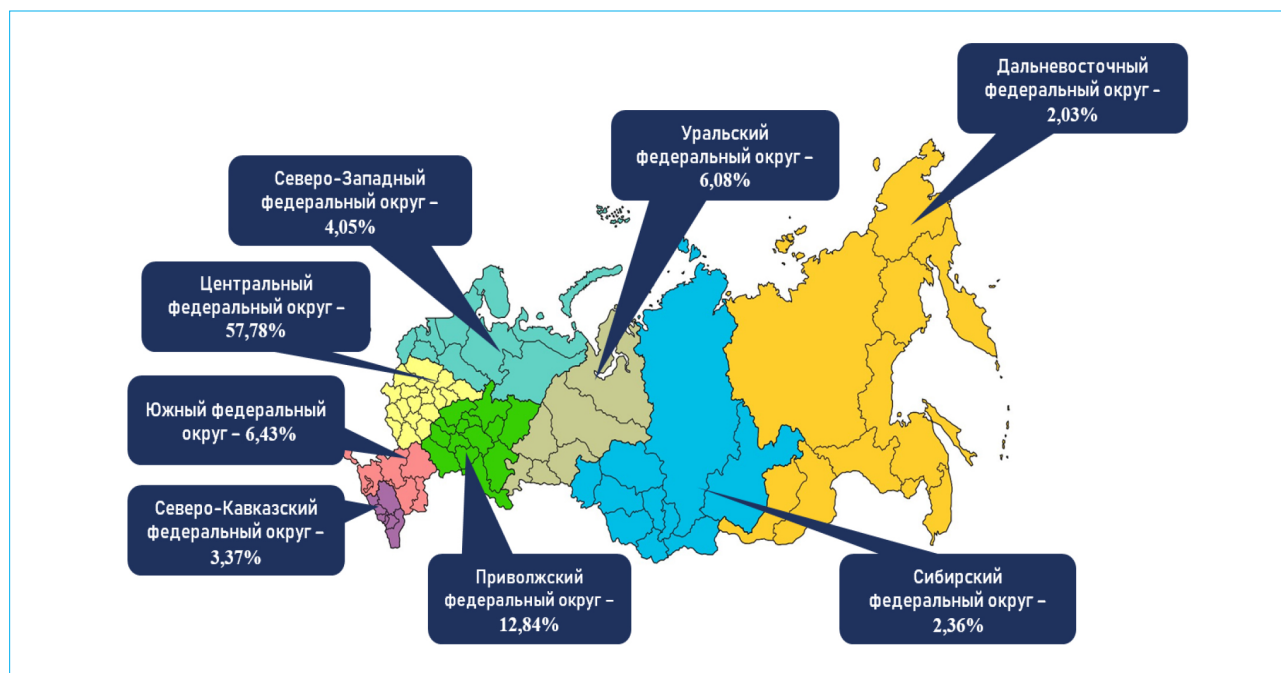


Рисунок 1. Распределение болезни Вильсона — Коновалова по регионам Российской Федерации

Таблица 2. Удельный вес зарегистрированных жалоб

Жалобы	Женщины, <i>n</i> (%)	Мужчины, <i>n</i> (%)
Отеки/увеличение размеров живота	42 (23,86 %)	22 (18,3 %)
Слабость	39 (22,15 %)	33 (27,5 %)
Дрожание/тремор рук/ног/конечностей	24 (14,8 %)	25 (20,83 %)
Кровотечение	19 (10,79 %)	5 (4,17 %)
Нарушение речи	11 (6,25 %)	20 (16,67 %)
Боль/тяжесть в правом подреберье	8 (4,54 %)	9 (7,5 %)
Нарушение менструального цикла (аменорея/дисменорея)	36 (20,45 %)	

Таблица 3. Выявленные варианты гена *ATP7B*

№	Вариант	Экзон	Эффект	Частота в исследовании, %
1	c.3207C>A (p.His1069Gln)	14	missense	78,08
2	c.3402delC (p.Ala1135fs)	15	frameshift	10,95
3	c.2304dupC (p.Met769fs)	8	frameshift	9,58
4	c.3190G>A (p.Glu1064Lys)	14	missense	8,91
5	c.3649_3654delGTTCTG (p.Val1217_Leu1218del)	17	indel	3,42
6	c.4125-2A>G	20	splicing	2,74
7	c.2332C>G (p.Arg778Gly)	8	missense	2,05
8	c.2998G>A (p.Gly1000Arg)	13	missense	1,37
9	c.3036dupC (p.Lys1013fs)	13	frameshift	1,37
10	c.3655A>T (p.Ile1219Phe)	18	missense	1,37
11	c.3955C>T (p.Arg1319Ter)	19	stop	1,37
12	c.414_415insAG (p.Pro139fs)	2	frameshift	1,37
13	c.403_404delTC (p.Ser135fs)	2	frameshift	0,68
14	c.331C>T (p.Gln111*)	2	stop	0,68
15	c.1630C>T (p.Gln544*)	4	stop	0,68
16	c.1870-8A>G	6	splicing	0,68
17	c.1971dupC (p.Met658fs)	7	frameshift	0,68
18	c.2121+3A>G	7	splicing	0,68
19	c.1969A>C (p.Ser657Arg)	7	missense	0,68
20	c.2336G>A (p.Trp779*)	8	stop	0,68
21	c.2128G>A (p.Gly710Ser)	8	missense	0,68
22	c.2293G>A (p.Asp765Asn)	8	missense	0,68
23	c.2605G>T (p.Gly869*)	11	stop	0,68
24	c.3556+1G>T	16	splicing	0,68
25	c.3659C>T (p.Thr1220Met)	17	missense	0,68
26	c.3098C>T (p.Thr1033Ile)	17	missense	0,68
27	c.3646G>A (p.Val1216Met)	17	missense	0,68
28	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	18	missense	0,68
29	c.3948delG (p.Thr1317fs)	19	frameshift	0,68
30	c.3965G>C (p.Arg1322Pro)	19	missense	0,68
31	c.3942_3943delCA (p.Lys1315fs)	19	frameshift	0,68
32	c.4022G>A (p.Gly1341Asp)	20	missense	0,68
33	c.4246_4247insGG	21	frameshift	0,68

варьировало от одной до десяти и более. Средний возраст появления первых признаков дебютного симптома одинаков у женщин и мужчин: 19,2 года (от 2 до 46 лет) и 19,6 года (от 3 до 51 года) соответственно.

Распределение зарегистрированных жалоб представлено в таблице 2. Наиболее часто отмечались отеки и увеличение размеров живота (проявления отечно-асцитического синдрома), слабость (астенический синдром) у пациентов обоих полов, неврологические жалобы чаще предъявляли мужчины, особенно на нарушение речи.

Измерение каждого показателя проводилось как в рамках диагностических мероприятий, так и в процессе лечения, что позволяло определять эффективность терапии и проводить ее коррекцию.

Широкий спектр и неспецифичность наблюдаемых симптомов при БВК являются одной из причин несвоевременного распознавания и постановки диагноза. Позднее распознавание диагноза, включающее разницу между первыми проявлениями и постановкой диагноза, в некоторых случаях составляло до 300 месяцев (25 лет) — пациенты в течение длительного времени наблюдались у специалистов различного профиля и получали лечение, не связанное с основным заболеванием.

При анализе применения патогенетической терапии препаратом выбора является пеницилламин (94,9 %). Однако в отдельных случаях (3,7 %) при применении пеницилламина отмечалась индивидуальная непереносимость (лекарственный гломерулонефрит, лекарственная нефропатия, генерализованная кожная сыпь, пузырчатка, крапивница/уртикария, аутоиммунная миастения). В таких случаях препаратом выбора являлся триентин.

Одной из составных частей базы данных являлось молекулярно-генетическое исследование — верификация молекулярной причины заболевания при помощи тестирования гена *ATP7B*. Проведено 146 пациентам, из них методом NGS — 74 пациентам, методом ПЦР — 72 пациентам (проводился в сторонних организациях, состав панели варьировался и включал от 1 до 14 наиболее частых патогенных вариантов).

Секвенирование гена *ATP7B* позволило выявить большое число патогенных вариантов (33 варианта), в том числе и уникальные редкие варианты (табл. 3) [18].

В ходе исследования было установлено следующее распределение вариантов гена *ATP7B* по типу эффекта: миссенс-варианты составили 73,33 %, фреймшифт-варианты — 14,00 %, нонсенс-варианты и инделы — по 4,00 %, а варианты сайтов сплайсинга — 4,67 %. Патогенные варианты выявлены во всех экзонах гена, за исключением экзона 1, 3, 5, 9, 10 и 12. Большинство пациентов (72,5 %) оказались компаунд-гетерозиготами, а единичные редкие варианты гена *ATP7B* были обнаружены в 16,15 % случаев.

При объединении результатов молекулярно-генетического исследования, проведенного двумя методами, из выявленных вариантов наиболее часто встречается вариант нуклеотидной последовательности с.3207C>A (p.His1069Gln) — у 114 (78,08 %) пациентов, из них в гомозиготном состоянии — у 47 (41,23 %), а в компаунд-гетерозиготном — у 67 (58,77 %). Ограничения метода ПЦР не позволили выявить второй аллельный вариант у 19 пациентов с БВК, также у 5 пациентов с клиническим диагнозом БВК не выявлено патогенных вариантов.

У некоторых пациентов с БВК выявлены и другие моногенные заболевания / врожденные аномалии: наследственный гемохроматоз I типа; фруктоземия; синдром Жильбера; кавернозные мальформации головного мозга [19–21].

С учетом эпидемиологической обстановки (2020–2022 гг.), связанной с появлением новой коронавирусной инфекции, были проанализированы данные пациентов с БВК, перенесших COVID-19 [22]. В период 2020–2022 гг. инфекцию SARS-CoV-2/COVID-19 перенес 51 человек (все случаи лабораторно подтверждены): 23 мужчины (45,1 %) и 28 женщин (54,9 %) в возрасте от 19 до 56 лет.

Такие симптомы, как слабость, повышенная утомляемость, лихорадка при заболевании COVID-19, совпадали с клиническими проявлениями БВК, поэтому диагностика COVID-19 у пациентов с БВК была затруднена и основывалась прежде всего на нарушении обоняния, сухом кашле и положительном результате ПЦР на SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки. Осложнения течения БВК в виде прогрессирования неврологической симптоматики (нарушение речи, нарушение походки, тремор головы, рук и др.) наблюдались у 21 пациента с установленным диагнозом БВК. У 5 пациентов течение БВК было бессимптомным (все пациенты из семейных случаев с выявленным вариантом в гене *ATP7B*). Инфекция изменила течение заболевания, у всех 5 пациентов появились клинические проявления БВК.

Также в рамках динамического наблюдения за пациентами установлено, что 143 человека наблюдаются и получают лечение (при этом, у 54 пациентов наблюдалось ухудшение состояния по различным причинам, в основном на фоне самостоятельной отмены препаратов), 134 — были из исследования после стабилизации состояния, 12 умерли в результате осложнений (из них 2 — после ортотопической трансплантации печени), 7 пациентов перенесли трансплантацию печени (рис. 2).

На сегодняшний день клиничко-генетическая база пациентов с БВК функционирует, информация пополняется в рамках текущих случаев и динамического наблюдения. Также с 2024 г. в Сеченовском Университете проводится биобанкирование биологического материала (кровь) пациентов с БВК.

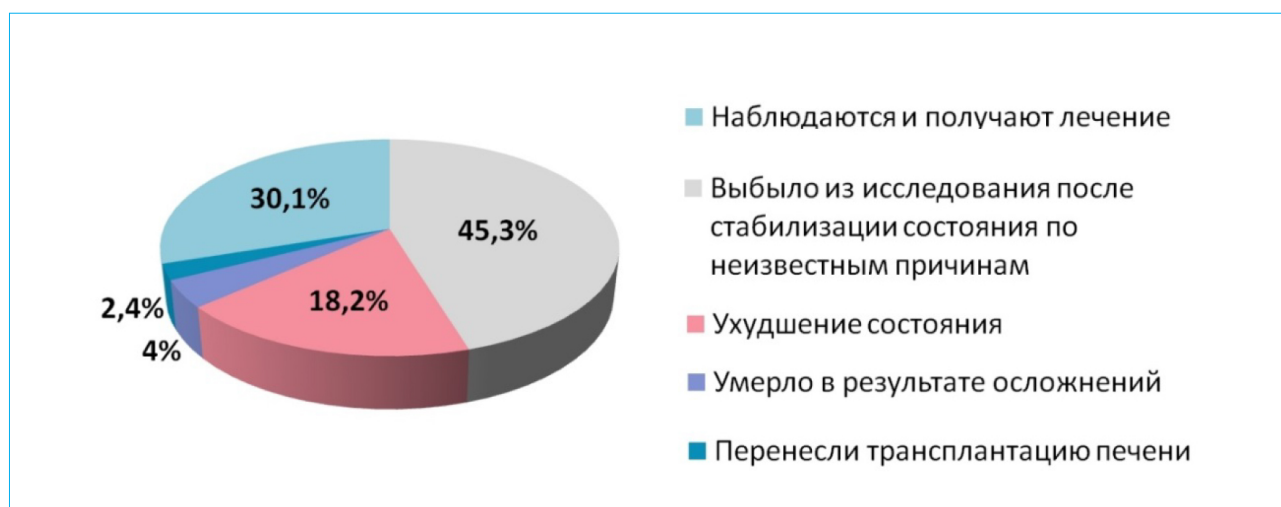


Рисунок 2. Исход заболевания

Обсуждение

Манифестация заболевания в среднем происходит в возрасте $19,4 \pm 8,55$ года. Средний возраст установления диагноза аналогичен данным, полученным ранее другими авторами, но значительно отличается от данных, полученных из баз страховых случаев [9, 12, 13]. Установление диагноза «болезнь Вильсона — Коновалова» сильно запаздывало (в среднем на 54 месяца). Это указывает на существенные диагностические трудности при БВК.

У большинства пациентов преобладали признаки поражения печени (47,29 %), что связано со спецификой клиники, поскольку изначально диагностикой и лечением занимались в основном врачи-гепатологи. В исследовании A. Czlonkowska et al. (2022) у основного пула пациентов преобладало поражение нервной системы, так как сбор данных начинался в отделении неврологии Варшавского Института психиатрии и неврологии [9].

В нашем исследовании выявлен небольшой гендерный дисбаланс (преобладали лица женского пола). Устойчивый гендерный баланс распространенности БВК описывается в некоторых работах исследователей в Германии и США [12]. Также гендерный дисбаланс наблюдался при оценке жалоб пациентов: неврологические жалобы (особенно нарушение речи) чаще предъявляли мужчины, что согласуется с данными литературы [9].

Болезнь Вильсона — Коновалова связана с повышенной смертностью пациентов [9, 12, 14]. Недавнее исследование, проведенное на основе данных о более чем 17 000 пациентах с болезнью Вильсона, выявленных в период с 2007 по 2017 г. в Национальной базе стационарных больных США, выявило повышенную смертность у этих пациентов (нескорректированный уровень смертности составил 2,51 % у пациентов с болезнью Вильсона против 2,05 % у пациентов без) [14]. В нашем исследовании смертность

составила 3,7 % и требует дальнейшего исследования и расчета уровня смертности.

Бессимптомная форма течения БВК, так же как и семейные случаи, описаны в единичных работах [9]. Примерно у трети пациентов (27 %; 80 пациентов) была выявлена семейная форма БВК, причем у 54 пациентов причиной обращения впервые стало установление диагноза «болезнь Вильсона — Коновалова» у родственника. Это подтверждает важность семейного скрининга.

Бессимптомная форма БВК обнаружена у 13 %, когда поводом для более углубленного обследования послужили данные диспансерной профилактики или выявление БВК у родственника пациента, а также при заболевании COVID-19.

Динамическое наблюдение за пациентами с БВК, где максимальное время наблюдения пациентов в клинике им. Е.М. Тареева составило 46 лет, в среднем — 5,8 года, позволило оценить эффективность лечения. Так, для клинической стабилизации состояния потребовалось от 2 до 36 месяцев медьэлиминирующей терапии, в среднем $10,25 \pm 4,7$ месяца.

Одним из основных преимуществ созданной клинико-генетической базы данных является включение результатов молекулярно-генетического исследования. В работе впервые показано разнообразие патогенных вариантов, обнаруживаемых при секвенировании гена *ATP7B* у пациентов с БВК. Спектр вариантов существенно отличается от спектра в других популяциях и имеет заметные различия с другими результатами, ранее полученными в российской популяции [23]. В последние годы регламентируется присутствие в регистрах не только клинических и лабораторных данных, но и результатов молекулярно-генетических исследований [24]. Информация, представленная в базе данных, позволяет достаточно быстро оценивать данные при разных запросах,

как, например, анализ данных пациентов с БВК, перенесших COVID-19. В литературе встречаются единичные обзоры, посвященные анализу влияния инфекции COVID-19 на течение наследственных заболеваний (муковисцидоз, β -талассемия, лизосомные болезни, мышечная дистрофия Дюшенна и др.) [25]. Наши данные показали, что COVID-19 может быть «триггером» ранней манифестации и развития осложнений БВК.

Таким образом, создание баз данных, а именно клиничко-генетических баз орфанных заболеваний, остается актуальным направлением не только в Российской Федерации, но и в мире. Представленная клиничко-генетическая база данных пациентов с БВК — это наиболее крупная и полная база в Российской Федерации, которую необходимо дополнять/пополнять для правильной оценки и анализа клинических и других характеристик БВК.

К ограничениям исследования следует отнести неполный охват молекулярно-генетическим тестированием пациентов с БВК, обусловленный частичным ретроспективным характером сбора данных, высокой стоимостью NGS-анализа гена *ATP7B* и отсутствием генетической диагностики в числе обязательных компонентов стандартов ведения пациентов с подозрением на БВК.

В качестве перспективных направлений дальнейших исследований целесообразно рассматривать использование клиничко-генетической базы данных

для изучения генотип-фенотипических корреляций при БВК и влияния генетических модификаторов. Коморбидные состояния требуют индивидуализированных стратегий терапии и наблюдения.

Заключение

Созданная клиничко-генетическая база данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова позволила оценить распространенность заболевания в регионах Российской Федерации, его распределение по возрастным и гендерным группам, а также изучить клинические характеристики, схемы лечения и исходы. Включение молекулярно-генетических данных дало возможность охарактеризовать спектр патогенных вариантов гена *ATP7B* на территории Российской Федерации. Анализ данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова, перенесших COVID-19, выявил клинические последствия инфекции, включая утяжеление неврологических проявлений и манифестацию бессимптомных форм. База данных поддерживает как ретроспективный анализ, так и проспективное наблюдение, что позволяет оценивать долгосрочные эффекты терапии и разрабатывать персонализированные схемы лечения.

Созданная БД доказала свою эффективность как инструмент для решения научно-практических задач в области БВК и может служить основой для дальнейших исследований.

Литература / References

1. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165–73. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0
2. Félix T.M., de Oliveira B.M., Artifon M., Carvalho I., Bernardi F.A., Schwartz I.V.D., et al.; RARAS Network group. Epidemiology of rare diseases in Brazil: Protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):84. DOI: 10.1186/s13023-022-02254-4
3. Graefe A.S.L., Hübner M.R., Rehburg F., Sander S., Klopfenstein S.A.I., Alkarkoukly S., et al. An ontology-based rare disease common data model harmonising international registries, FHIR, and Phenopackets. *Sci Data.* 2025;12(1):234. DOI: 10.1038/s41597-025-04558-z
4. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения.* 2018;4:154–60. [Volkova N.S., Aksu E. Rare (orphan) diseases: Legal regulation abroad. *Journal of Foreign Legislation and Comparative Law.* 2018;4:154–60. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/art.2018.4.20
5. Гайдук А.Я., Власов Я.В., Захарова Е.Ю. Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Российской Федерации. *Медицинская генетика.* 2020;19(11):13–20. [Gayduk A.I., Vlasov Ya.V., Zakharova E.Yu. Current problems of providing medical care for patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Medical genetics.* 2020;19(11):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
6. Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(6):512–20. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
7. Trocello J.M., Broussolle E., Girardot-Tinant N., Pelosse M., Lachaux A., Lloyd C., et al. Wilson's disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* 2013;169(12):936–43. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.05.002
8. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The prevalence of Wilson's disease: An update. *Hepatology.* 2020;71(2):722–32. DOI: 10.1002/hep.30911
9. Czlonkowska A., Niewada M., Litwin T., Krainiski L., Skowrońska M., Piechal A., et al. Seven decades of clinical experience with Wilson's disease: Report from the National Reference Centre in Poland. *Eur J Neurol.* 2024;31(11):e15646. DOI: 10.1111/ene.15646
10. Garbus M., Ovchinnikova E., Ovchinnikova A., Vinokurova V., Aristarkhova Y., Kuziakova O., et al. Spectrum of pathogenic variants of the *ATP7B* gene and genotype-phenotype correlation in Eastern Eurasian patient cohorts with Wilson's disease. *Biomedicine.* 2024;12(12):2833. DOI: 10.3390/biomedicine12122833
11. Xiao Q.Q., Wang Z.X., Fan J.G. Factors influencing the clinical phenotype of hepatolenticular degeneration. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2023;31(2):207–11. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211124-00579
12. Daniel-Robin T., Kumar P., Benichou B., Combal J.P. Characteristics of patients with Wilson's disease in the United States: An insurance claims database study. *World J Hepatol.* 2024;16(5):791–9. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.791
13. Bezin J., Duong M., Lassalle R., Droz C., Pariente A., Blin P., et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools

- for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954–62. DOI: 10.1002/pds.4233
14. Patel A.H., Ghattu M., Mazzaferro N., Chen A., Catalano K., Minacapelli C.D., et al. Demographics and outcomes related to Wilson's disease patients: A Nationwide Inpatient Cohort Study. *Cureus.* 2023;15(9):e44714. DOI: 10.7759/cureus.44714
 15. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019;18(2):3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–23. (In Russ.).] DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
 16. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
 17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Copper metabolism disorders (Wilson's disease). 2024. (In Russ.).]
 18. Balashova M.S., Tuluzanovskaya I.G., Glotov O.S., Glotov A.S., Barbitoff Y.A., Fedyakov M.A., et al. The spectrum of pathogenic variants of the ATP7B gene in Wilson disease in the Russian Federation. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;59:126420. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126420
 19. Тулузановская И.Г., Балашова М.С., Жученко Н.А., Глотов О.С., Глотов А.С., Филимонов М.И. и др. Мутации в гене HFE, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;159(11):33–7. [Tuluzanovskaya I.G., Balashova M.S., Zhuchenko N.A., Glotov O.S., Glotov A.S., Filimonov M.I., et al. Mutations in the HFE gene causing hereditary hemochromatosis in patients with Wilson disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;159(11):33–7. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37
 20. Балашова М.С., Соловьева О.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И. и др. Наблюдение сочетания болезни Вильсона — Коновалова (БВК), наследственной непереносимости фруктозы и хронического гепатита С (ХГС). *Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня».* М., 2017;26. [Balashova M.S., Soloveva O.V., Tuluzanovskaya I.G., Filimonov M.I., et al. Observation of a combination of Wilson's disease (WD), hereditary fructose intolerance and chronic hepatitis C (hCG). *Proceedings of the XXII annual Russian Congress "Hepatology Today".* Moscow, 2017;26. (In Russ.).]
 21. Belousova O.B., Okishev D.N., Ignatova T.M., Balashova M.S., Boulygina E.S. Hereditary multiple cerebral cavernous malformations associated with Wilson disease and multiple lipomatosis: Case report. *J World Neurosurg.* 2017;105:1034.e1–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.002
 22. Тулузановская И.Г., Буренчев С.Д., Розина Т.П., Старостина Е.Е., Субботина Т.И., Чебеляев И.Ю. и др. Дебют болезни Вильсона — Коновалова во время COVID-19: клинический случай. *Инфекционные болезни.* 2024;22(4):127–30. [Tuluzanovskaya I.G., Burenchev S.D., Rozina T.P., Starostina E.E., Subbotina T.I., Chebelyaev I.Yu., et al. The debut of Wilson disease during COVID-19: A clinical case study. *Infectious Diseases.* 2024;22(4):127–30. (In Russ.).] DOI: 10.20953/1729-9225-2024-4-127-130
 23. Wahler S., Weiss K.H. Hospitalization patterns of Wilson disease in Germany in comparison with US experience. *Hepatology.* 2020;72(Suppl 1):865–6.
 24. Couchonnal E., Bouchard S., Sandahl T.D., Pagan C., Lion-François L., Guillaud O., et al. ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort. *Eur J Med Genet.* 2021;64(10):104305. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104305
 25. Hromić-Jahjefendić A., Barh D., Ramalho Pinto C.H., Gabriel Rodrigues Gomes L., Picanço Machado J.L., Afolabi O.O., et al. Associations and disease-disease interactions of COVID-19 with congenital and genetic disorders: A comprehensive review. *Viruses.* 2022;14(5):910. DOI: 10.3390/v14050910

Сведения об авторах

Тулузановская Инна Геннадьевна* — врач-генетик, ассистент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tuluzanovskaya_i_g@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7468-7795>

Жученко Наталья Александровна — врач-генетик, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zhuchenko_n_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>

Information about the authors

Inna G. Tuluzanovskaya* — Geneticist, Teaching Assistant at the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tuluzanovskaya_i_g@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7468-7795>

Natalya A. Zhuchenko — Geneticist, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zhuchenko_n_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Балашова Мария Сергеевна — врач-генетик, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-генетик отдела клинической и превентивной генетики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».
Контактная информация: balashova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

Буренчев Сергей Дмитриевич — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: burencevs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4640-510X>

Сенина Олеся Сергеевна — ординатор кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: olesya.senina00@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5120-737X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Розина Тэона Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: rozina_t_p@staff.sechenov.ru;
119021, г. Москва, ул. Рассолимо, 11, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Глотов Олег Сергеевич — доктор биологических наук, профессор, начальник Московского Геномного Центра, ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий отделом экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России»; ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины им. В.С. Баранова, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; научный руководитель, ООО «Сербалаб».
Контактная информация: olglotov@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Maria S. Balashova — Geneticist, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Geneticist, Department of Clinical and Preventive Genetics, Petrovsky National Research Center of Surgery.
Contact information: balashova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

Sergey D. Burenchev — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: burencevs@gmail.com;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4640-510X>

Olesya S. Senina — Resident, Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: olesya.senina00@mail.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5120-737X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Teona P. Rozina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: rozina_t_p@staff.sechenov.ru;
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Oleg S. Glotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Genome Center, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Department of Health; Head of the Department of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking, Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency; Leading Researcher, Department of Genomic Medicine named after V.S. Baranov, Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency; Scientific Director, ООО Serbalab.
Contact information: olglotov@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya Line, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».
Контактная информация: tmignatova@gmail.com;
123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-0446>

Асанов Алий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и пост-геномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: aliy@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5388-8133>

Tatiana M. Ignatova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency.
Contact information: tmignatova@gmail.com;
123098, Moscow, Zhivopisnaya str., 46, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-0446>

Aliy Yu. Asanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: aliy@rambler.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5388-8133>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А.
Сбор и обработка материалов: Тулузановская И.Г., Балашова М.С., Буренчев С.Д., Сенина О.С., Жаркова М.С., Розина Т.П.
Молекулярно-генетическое исследование (NGS): Глотов О.С.
Написание текста: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А.
Редактирование: Балашова М.С., Жаркова М.С., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A.
Collection and processing of the material: Tuluzanovskaya I.G., Balashova M.S., Burenchev S.D., Senina O.S., Zharkova M.S., Rozina T.P.
Molecular genetic research (NGS): Glotov O.S.
Writing of the text: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A.
Editing: Balashova M.S., Zharkova M.S., Ignatova T.M., Asanov A.Yu.
Proof checking and approval with authors: Tuluzanovskaya I.G.

Поступила: 04.12.2025 Принята: 17.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 04.12.2025 Accepted: 17.02.2026 Published: 30.04.2026



Clinical Genetic Database as a Tool for Comprehensive Analysis of Orphan Disease Using Wilson's Disease as an Example

Inna G. Tuluzanovskaya^{1*}, Natalya A. Zhuchenko¹, Maria S. Balashova^{1,2},
Sergey D. Burenchev¹, Olesya S. Senina¹, Maria S. Zharkova¹, Teona P. Rozina^{1,3},
Oleg S. Glotov^{4,5,6,7}, Tatiana M. Ignatova⁸, Aliy Yu. Asanov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ LLC Serbalab, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Aim: to conduct a comprehensive analysis of the clinical-genetic database of patients with Wilson's disease and to evaluate the possibilities of using it as a tool for epidemiological and clinical research.

Materials and methods. The study is based on data from 296 patients diagnosed with Wilson's disease (WD), included in the clinical-genetic database for the period 2015–2025. The study involved a comprehensive assessment of results of clinical examinations of patients, including initial diagnosis and monitoring of their condition; laboratory test data, including molecular-genetic studies (performed using next generation sequencing and polymerase chain reaction); results of instrumental examinations.

Results. The analysis of the clinical genetic database of patients with Wilson's disease included data on 296 patients: 120 males and 176 females. The age of the study participants ranged from 14 to 67 years, with a mean age of 30.0 ± 6.5 years. Among the examined patients, 281 (94.94 %) individuals reside in the Russian Federation. Analysis of the distribution of patients by clinical forms of the disease revealed the following: abdominal form of WD was diagnosed in 140 (47.29 %) patients; neurological form — in 18 (6.09 %); mixed form — in 99 (33.45 %); asymptomatic form — in 39 (13.17 %) patients.

When studying the characteristics of disease onset, it was found that 67 (22.63 %) patients had no pronounced clinical manifestations at the time of diagnosis. Among them, 17 patients (25.37 % of those with asymptomatic onset) were diagnosed through family screening.

Molecular-genetic testing of the *ATP7B* gene was performed in 146 patients. Among the identified pathogenic variants, the most common was c.3207C>A (p.His1069Gln), detected in 114 (78.08 %) patients. The majority of patients (72.5 %) were compound heterozygotes, while rare variants of the *ATP7B* gene were found in 16.15 % of cases.

Additionally, an analysis of course in WD patients who had COVID-19 was conducted. The results showed that 41.1 % experienced worsening of neurological symptoms. Furthermore, 9.8 % of patients with initially asymptomatic WD developed the first clinical manifestations of the disease after COVID-19 infection.

Conclusions. The developed clinical-genetic database is an effective tool for studying WD, providing an informational basis for further epidemiological, clinical, and molecular genetic research.

Keywords: Wilson's disease, orphan diseases, database, *ATP7B* gene, COVID-19

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Gratitude: this research work was supported by the Academic leadership program Priority 2030 proposed by Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

For citation: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Burenchev S.D., Senina O.S., Zharkova M.S., Rozina T.P., Glotov O.S., Ignatova T.M., Asanov A.Yu. Clinical Genetic Database as a Tool for Comprehensive Analysis of Orphan Disease Using Wilson's Disease as an Example. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1895-5325>

Клинико-генетическая база данных как инструмент комплексного анализа орфанного заболевания на примере болезни Вильсона — Коновалова

И.Г. Тулузановская^{1*}, Н.А. Жученко¹, М.С. Балашова^{1,2}, С.Д. Буренчев¹, О.С. Сенина¹, М.С. Жаркова¹, Т.П. Розина^{1,3}, О.С. Глотов^{4,5,6,7}, Т.М. Игнатова⁸, А.Ю. Асанов¹

¹ ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Цель: провести комплексный анализ клинико-генетической базы данных пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова и оценить возможности ее использования в качестве инструмента для эпидемиологических и клинических исследований.

Материалы и методы. Данные 296 пациентов с диагнозом «болезнь Вильсона — Коновалова» включены в клинико-генетическую базу данных за период 2015–2025 гг. Проведена комплексная оценка результатов клинического обследования пациентов при первичной диагностике и мониторинге состояния, и данных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических и инструментальных исследований.

Результаты. Среди 296 пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК) было 120 мужчин и 176 женщин. Возраст варьировал в диапазоне от 14 до 67 лет, при этом средний возраст составил $30,0 \pm 6,5$ года. Среди обследованных 281 человек (94,94 %) проживает на территории Российской Федерации.

Анализ распределения пациентов по клиническим формам заболевания выявил: абдоминальная форма БВК диагностирована у 140 (47,29 %) пациентов, неврологическая — у 18 (6,09 %), смешанная — у 99 (33,45 %), а бессимптомная форма — у 39 (13,17 %) больных.

При изучении особенностей дебюта заболевания установлено, что у 67 (22,63 %) пациентов на момент выявления БВК отсутствовали выраженные клинические проявления, из них у 17 (25,37 %) заболевание выявлено при семейном скрининге.

Молекулярно-генетическое исследование гена *ATP7B* выполнено 146 пациентам. Из выявленных патогенных вариантов наиболее распространенным является с.3207C>A (p.His1069Gln), который встретился у 114 (78,08 %) пациентов; большинство пациентов (72,5 %) оказались компаунд-гетерозиготами, а единичные редкие варианты гена *ATP7B* были обнаружены в 16,15 % случаев.

Дополнительно проведен анализ течения БВК у пациентов, перенесших COVID-19. Результаты показали, что у 41,17 % наблюдалось утяжеление неврологических проявлений заболевания. Также у 9,8 % пациентов с изначально бессимптомной формой БВК после перенесенной коронавирусной инфекции были зафиксированы первые клинические проявления болезни.

Выводы. Сформированная клинико-генетическая база данных — это эффективный инструмент в изучении БВК, обеспечивающий информационную основу для эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, орфанные болезни, база данных, ген *ATP7B*, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность: статья выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», реализуемой на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Для цитирования: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Буренчев С.Д., Сенина О.С., Жаркова М.С., Розина Т.П., Глотов О.С., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю. Клинико-генетическая база данных как инструмент комплексного анализа орфанного заболевания на примере болезни Вильсона — Коновалова. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1895-5325>

Introduction

Orphan diseases are life-threatening or severely debilitating chronic conditions with a low incidence that require the appointment of special medications. Currently, more than 300 million people worldwide suffer from orphan diseases [1–3]. The criteria for classifying orphan diseases

vary: in the United States, the threshold is less than 1 case per 1,500 individuals; in Canada and the European Union, less than 1 in 2,000; in Japan, less than 50,000 patients nationwide; and in China, less than 1 case per 500,000 people or 1 per 10,000 newborns [4, 5].

In the Russian Federation, a disease is classified as rare (orphan) if its prevalence does not exceed 1 case per 10,000¹ people. The official list of orphan diseases, maintained by the Russian Ministry of Health, comprised 297 entries encompassing over 2,000 distinct nosologies as of early 2025 (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>).

Systematization of data in the form of databases or registers is a necessary condition for studying orphan diseases and conducting various types of research (epidemiological, pharmacological, clinical, molecular-genetic, etc.). However, the low quality of data regarding disease phenotype, severity, and long-term treatment outcomes limits clinical research in this field [3]. The most prominent registry designed to provide information on rare diseases is Orphanet (<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>). In the Russian Federation, there are two official lists of orphan diseases and several registries with limited functionality, which receive disparate data from patient societies and research institutes².

Wilson disease (WD, hepatolenticular degeneration) is an inherited autosomal recessive disorder of copper metabolism caused by pathogenic variants in the ATP7B gene (OMIM 277900). WD is included in the Russian Federation's list of orphan diseases (code E83.0) and is one of the genetic pathologies with effective pathogenetic therapy, which significantly improves patient prognosis³ [6].

The prevalence of WD is estimated at an average of 1 in 30,000 individuals, although recent data indicate a higher frequency [7, 8]. Due to nonspecific symptoms and low awareness among primary care physicians, diagnosis is often delayed [9]. Attempts to establish a correlation between ATP7B gene variants and clinical manifestations in most cases have not yielded consistent results [10].

Some specific features have been described in homozygous carriers of the H1069Q variant (common in Europeans). However, the majority of patients are compound heterozygotes, which complicates the recruitment of representative cohorts. In addition, other factors influence the clinical picture, including genetic, epigenetic, and environmental [11].

Why does WD remain a challenging clinical problem? The rarity of the disease, coupled with the lack of registries and reference centers, leads to a shortage of clinical data, especially long-term ones.

In a number of countries, Wilson disease registries exist, and cohort studies are conducted based on registry data or insurance claims databases. Furthermore, health information technologies are beginning to be used to assess treatment outcomes, mortality, and public health expenditures associated with WD patients [9, 12–14]. One of the largest analyses of long-term follow-up (70 years) involving over 900 WD patients was conducted in Poland. Initial data were collected at the Department of Neurology of the Warsaw Institute of Psychiatry and Neurology, with a dedicated reference center established later [9].

Since 2015, the Sechenov University has been developing a Clinical and genetic database of WD patients.

Aim of the study: to conduct a comprehensive analysis of the clinical and genetic database of WD patients and to evaluate its potential utility as a tool for epidemiological and clinical research.

Materials and methods

The study is based on an analysis of data from 296 patients diagnosed with Wilson disease, who were observed at the Clinical Center of Sechenov University between 2015 and 2025. The patients were managed at the following clinics within the center: E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology, and Occupational Pathology, and V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology.

All study participants or their legal representatives provided written informed consent.

The Clinical and genetic database of WD patients was developed using Microsoft Office Excel 2010. The database structure comprises tables designed for data storage, along with standard data processing methods.

Each patient was assigned a unique identification number (ID). The database incorporates results from clinical examinations (both initial and

¹ Decree of the Government of the Russian Federation No. 403 of April 26, 2012 "On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment". Legislation Bulletin of the Russian Federation. 2012;(19). Art.2428.

² Order of the Moscow City Health Department No. 461 of June 2, 2015 "On the organization of the Reference Center for Congenital Hereditary Diseases, Genetic Disorders, Orphan and Other Rare Diseases"; Registers of Rare (Orphan) Diseases. Algorithm for Submitting Information on a Patient with a Rare (Orphan) Disease to the Regional Segment of the Federal Register: Methodological Recommendations, Moscow City Health Department; Compiled by I.P. Vitkovskaya, N.L. Pechatnikova, S.A. Utkin, et al.

³ Decree of the Government of the Russian Federation No. 403 of April 26, 2012 "On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment". Legislation Bulletin of the Russian Federation. 2012;(19). Art. 2428.

follow-up), laboratory tests (including molecular genetic analyses: NGS and PCR), and instrumental studies. It also includes data on the long-term effects of lifelong pathogenetic therapy with such drugs as D-penicillamine (D-PAM), zinc derivatives, and trientine.

Information was collected using a combination of retrospective chart review and prospective registration.

Clinical and instrumental data

The standard examination included: medical examination; laboratory (complete blood count and urine analysis; blood biochemistry — alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, cholinesterase, bilirubin; albumin; ceruloplasmin in blood plasma, copper in daily urine; *ATP7B* gene testing); instrumental examination (slit lamp examination, ultrasound, esophagogastroduodenoscopy, electrocardiogram); medical genetic counseling.

According to indications, consultations with specialized specialists (cardiologist, gynecologist, surgeon, hematologist, nephrologist, psychiatrist, transplantologist) were carried out, as well as electroencephalography, computed tomography, magnetic resonance imaging, fibroelastography, and liver biopsy (Table 1).

Molecular genetic analysis

ATP7B gene testing was performed in 146 patients, of which 74 patients underwent targeted next generation sequencing (NGS) (conducted in Research Institute of Obstetrics, Gynecology and

Reproductology named after D.O. Ott), and the 72 patients underwent search for frequent mutations by PCR (conducted in third-party organizations).

Sample collection and DNA analysis

Peripheral blood samples (5 mL) were collected from patients into EDTA-containing tubes. The collected samples were stored at -70°C . Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany).

Targeted sequencing panel

The custom targeted NGS panel included the *ATP7B* gene and a set of potential genetic modifiers: *HFE*, *COMMD1*, *XIAP*, *CFTR*, *APOE*, and *PRNP*. The panel was designed using the NimbleGen SeqCap EZ Choice system (151012_HG38_CysFib_EZ_HX3; Roche, Switzerland). Sequencing of the targeted regions was performed on the MiSeq high-throughput sequencing platform (Illumina, USA).

Bioinformatic analysis

Bioinformatic analysis of the DNA sequencing data was performed using the following software platforms: «GeneTalk» (<https://www.gene-talk.de/>), «UGENE» (<http://ugene.unipro.ru/>), «Ion Reporter» (<https://ionreporter.thermofisher.com/ir/>), «PolyPhen-2» (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) and «PAPI» (<http://papi.unipv.it/>).

The final interpretation of sequence variants was conducted in accordance with established international guidelines for sequence variant

Table 1. Examination plan

Routine examination		
Stage	To all	According to the indications
Collecting medical history	Yes	
Physical examination	Hepatologist, ophthalmologist, neurologist	Cardiologist, gynecologist, surgeon, hematologist, nephrologist, psychiatrist, transplantologist
Medical genetic counseling	Clinical geneticist	
Instrumental research	Slit lamp examination, ultrasound, esophagogastroduodenoscopy, electrocardiography	Electroencephalography, computed tomography, magnetic resonance imaging, fibroelastography, liver biopsy
Laboratory testing	1. Complete blood count and urine analysis 2. Blood chemistry panel: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, cholinesterase, bilirubin; plasma ceruloplasmin; 24-hour urine copper 3. Molecular genetic testing of the <i>ATP7B</i> gene	

interpretation [15, 16]. To predict the effect of the variants, the following pathogenicity prediction programs were used: SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/), ClinVar, PROVEAN, fathmm-MKL, WilsonGen, and others.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (IBM Corp., USA) and Statistica for Windows v. 10.0 (TIBCO Software Inc., USA).

Results

A clinical and genetic database of WD patients was formed (State Registration Certificate of the Clinical-Genetic Database No. 2024626180, 2024). From 2015 to 2025, 296 patients were hospitalized and treated: 120 males and 176 females aged 14 to 67 years (mean age — 30 ± 6.5 years). Familial cases accounted for 27 % ($n = 80$) of the cohort. Of the 296 patients, 281 (94.94 %) were residents of the Russian Federation. The remaining 15 (5.06 %) patients were citizens of other states: Armenia, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Tajikistan, and Ukraine (Fig. 1). The regional distribution of the disease within the Russian Federation is presented below: Central Federal District — 57.78 % ($n = 171$), Volga Federal District — 12.84 % ($n = 38$), Ural Federal District — 6.08 % ($n = 18$), Southern Federal District — 6.43 % ($n = 19$), Siberian Federal District — 2.36 % ($n = 7$), Northwestern Federal District — 4.05 % ($n = 12$), North Caucasian

Federal District — 3.37 % ($n = 10$), Far Eastern Federal District — 2.03 % ($n = 6$).

Diagnosis was based on the assessment of key indicators: plasma ceruloplasmin level, 24-hour urinary copper excretion, the presence of the Kayser — Fleischer ring, and others [17]. The Leipzig score (2001) was also used for objective evaluation of these parameters. In the majority of patients, signs of liver damage predominated: the abdominal form of WD was noted in 140 (47.29 %) patients, the neurological form in 18 (6.09 %) patients, the mixed form in 99 (33.45 %) patients, and the asymptomatic form in 39 (13.17 %) patients. In 54 patients, the reason for initial examination was the diagnosis of WD in a relative, while in 41 patients it was identified during incidental examination.

At disease onset, 67 (22.63 %) patients had no pronounced clinical manifestations (of these, the WD was identified in 17 (25.37 %) through family screening). Predominant initial complaints included weakness in 72 (24.32 %) patients, edema and abdominal distension — in 64 (21.62 %), tremor of the hands, legs, or head — in 49 (16.55 %), menstrual irregularities (amenorrhea/dysmenorrhea) — in 36 (12.16 %), speech impairment — in 31 (10.47 %), bleeding — in 24 (7.77 %), pain/heaviness in the right hypochondrium — in 17 (5.74 %), and arthralgia — in 10 (3.37 %).

It should be noted that the range of complaints was quite broad, with the number of complaints per patient ranging from one to ten or more. The mean age at onset of the onset of the initial symptom was similar in women and men: 19.2 years

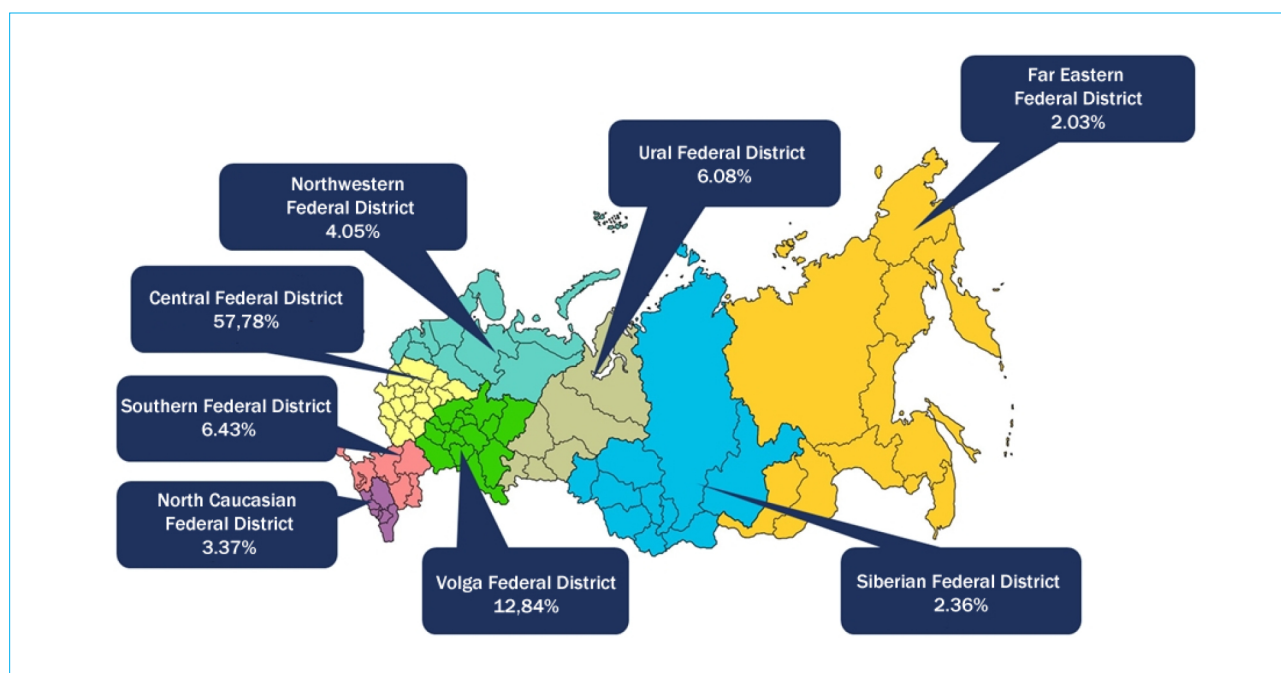


Figure 1. Geographic distribution of Wilson's disease in the regions of the Russian Federation

Table 2. Proportion of reported complaints

Complaints	Females, <i>n</i> (%)	Males, <i>n</i> (%)
Edema and abdominal distension Proportion of reported complaints	42 (23.86 %)	22 (18.3 %)
Weakness	39 (22.15 %)	33 (27.5 %)
Tremor of the hands/feet/limbs	24 (14.8 %)	25 (20.83 %)
Bleeding	19 (10.79 %)	5 (4.17 %)
Speech impairment	11 (6.25 %)	20 (16.67 %)
Pain/heaviness in the right upper quadrant	8 (4.54 %)	9 (7.5 %)
Menstrual cycle disorders (amenorrhea/dysmenorrhea)	36 (20.45 %)	

Table 3. Spectrum of identified variants in the *ATP7B* gene

No.	Variant	Exon	Effect	Frequency in the study (%)
1	c.3207C>A (p.His1069Gln)	14	missense	78.08
2	c.3402delC (p.Ala1135fs)	15	frameshift	10.95
3	c.2304dupC (p.Met769fs)	8	frameshift	9.58
4	c.3190G>A (p.Glu1064Lys)	14	missense	8.91
5	c.3649_3654delGTTCTG (p.Val1217_Leu1218del)	17	indel	3.42
6	c.4125-2A>G	20	splicing	2.74
7	c.2332C>G (p.Arg778Gly)	8	missense	2.05
8	c.2998G>A (p.Gly1000Arg)	13	missense	1.37
9	c.3036dupC (p.Lys1013fs)	13	frameshift	1.37
10	c.3655A>T (p.Ile1219Phe)	18	missense	1.37
11	c.3955C>T (p.Arg1319Ter)	19	stop	1.37
12	c.414_415insAG (p.Pro139fs)	2	frameshift	1.37
13	c.403_404delTC (p.Ser135fs)	2	frameshift	0.68
14	c.331C>T (p.Gln111*)	2	stop	0.68
15	c.1630C>T (p.Gln544*)	4	stop	0.68
16	c.1870-8A>G	6	splicing	0.68
17	c.1971dupC (p.Met658fs)	7	frameshift	0.68
18	c.2121+3A>G	7	splicing	0.68
19	c.1969A>C (p.Ser657Arg)	7	missense	0.68
20	c.2336G>A (p.Trp779*)	8	stop	0.68
21	c.2128G>A (p.Gly710Ser)	8	missense	0.68
22	c.2293G>A (p.Asp765Asn)	8	missense	0.68
23	c.2605G>T (p.Gly869*)	11	stop	0.68
24	c.3556+1G>T	16	splicing	0.68
25	c.3659C>T (p.Thr1220Met)	17	missense	0.68
26	c.3098C>T (p.Thr1033Ile)	17	missense	0.68
27	c.3646G>A (p.Val1216Met)	17	missense	0.68
28	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	18	missense	0.68
29	c.3948delG (p.Thr1317fs)	19	frameshift	0.68
30	c.3965G>C (p.Arg1322Pro)	19	missense	0.68
31	c.3942_3943delCA (p.Lys1315fs)	19	frameshift	0.68
32	c.4022G>A (p.Gly1341Asp)	20	missense	0.68
33	c.4246_4247insGG	21	frameshift	0.68

(range — 2 to 46) and 19.6 years (range — 3 to 51), respectively.

The distribution of reported complaints is presented in Table 2. Edema and abdominal distension (manifestations of edematous-ascitic syndrome) and weakness (asthenic syndrome) were the most frequently reported symptoms in patients of both sexes. Neurological complaints were more commonly reported by men, particularly speech impairment.

Each parameter was measured both as part of the diagnostic workup and during treatment, which made it possible to assess treatment efficacy and make necessary adjustments.

The wide spectrum and non-specific nature of the symptoms observed in WD are among the reasons for the lack of timely recognition and diagnosis. The diagnosis delay, defined as the interval between the first manifestations and the establishment of the diagnosis, in some cases reached up to 300 months (25 years) — during this time, patients were followed up by specialists in various fields and received treatment unrelated to the underlying disease.

Analysis of pathogenetic therapy administration showed that the drug of choice was D-penicillamine (DPA), used in 94.9 % of cases. However, in isolated cases (3.7 %), DPA use was associated with individual intolerance (drug-induced glomerulonephritis and nephropathy, generalized skin rash, pemphigus, urticaria, autoimmune myasthenia). In such instances, the drug of choice was Trientine.

An integral component of the database was the molecular genetic analysis — verification of the molecular cause of the disease through *ATP7B* gene testing. This testing was performed in 146 patients: using NGS in 74 patients and using PCR in 72 patients (the latter was conducted in external organizations, with the panel composition varying and including from 1 to 14 of the most frequent pathogenic variants).

Sequencing of the *ATP7B* gene revealed a large number of pathogenic variants (33 variants), including unique rare variants (Table 3) [18].

The study established the following distribution of *ATP7B* gene variants by type of effect: missense variants accounted for 73.33 % alleles, frameshift variants for 14.00 %, nonsense variants and indels for 4.00 % each, and splice site variants for 4.67 %. Pathogenic variants were identified in all exons of the gene except for exons 1, 3, 5, 9, 10, and 12. The majority of patients (72.5 %) were compound heterozygotes, and single rare *ATP7B* gene variants were detected in 16.15 % of cases.

When combining the results of the molecular genetic analysis performed using the two methods, the most frequently encountered nucleotide sequence variant was c.3207C>A (p.His1069Gln), identified in 114 patients (78.08 %). Of these,

47 (41.23 %) were homozygous and 67 (58.77 %) were compound heterozygous for this variant. Due to the limitations of the PCR method, the second allelic variant could not be detected in 19 WD patients, and no pathogenic variants were detected in 5 WD patients.

In some WD patients, other monogenic diseases/congenital anomalies were identified: hereditary hemochromatosis type 1; fructosemia; Gilbert syndrome; cerebral cavernous malformations [19–21].

Considering the epidemiological situation (2020–2022) associated with the emergence of the novel coronavirus infection, data from WD patients who had COVID-19 were analyzed [22]. According to these data, during the period 2020–2022, 51 individuals were affected by SARS-CoV-2/COVID-19 (all cases laboratory-confirmed): 23 males (45.1 %) and 28 females (54.9 %), aged 19 to 56 years.

Manifestations such as weakness, increased fatigue, and fever during COVID-19 infection overlapped with the clinical manifestations of WD. Therefore, diagnosing COVID-19 in patients with WD was challenging and was primarily based on anosmia, dry cough, and a positive SARS-CoV-2 PCR result from nasopharyngeal swabs.

Complications in the WD course, such as progression of neurological symptoms (speech impairment, gait disturbance, tremor of the head, hands, etc.), were observed in 21 patients with an established diagnosis of WD. In 5 patients, the course of WD had been asymptomatic prior to infection (all patients were familial cases with an identified *ATP7B* gene variant). The infection altered the disease course, and all 5 patients developed clinical manifestations of WD.

Furthermore, within the framework of dynamic follow-up of the patients, 143 are under observation and receiving treatment (54 patients experienced clinical deterioration due to various reasons, mainly associated with self-discontinuation of medication), 134 were lost to follow-up after condition stabilization, 12 died as a result of complications (including 2 after orthotopic liver transplantation), and 7 patients underwent liver transplantation (Fig. 2).

Currently, the clinical and genetic database of WD patients continues the data collection, accumulating information about new cases and ongoing follow-up. Additionally, since 2024, biobanking of biological material (blood) from WD patients has been conducted at Sechenov University.

Discussion

In our work, we conducted a comprehensive analysis of a clinical-genetic database of patients with Wilson's disease, which includes data on 296 patients.

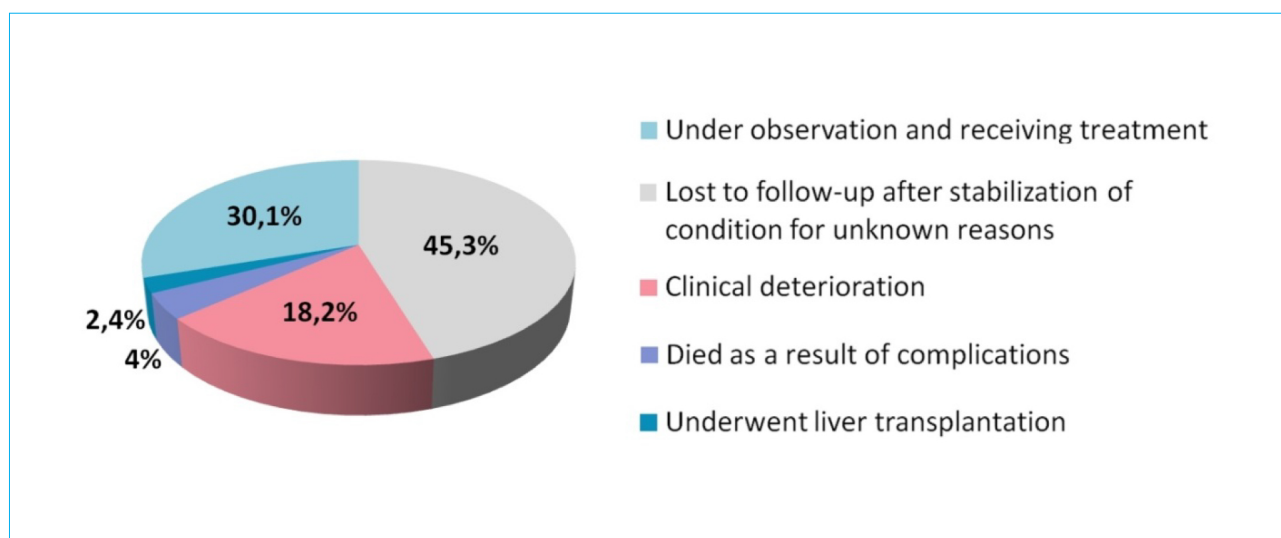


Figure 2. Disease outcome

The disease manifestation occurs on average at the age of 19.4 ± 8.55 years. The average age at diagnosis is similar to data previously obtained by other authors but differs significantly from data derived from insurance claims databases [9, 12, 13]. The diagnosis of Wilson's disease was significantly delayed (by an average of 54 months). This indicates that some patients still lack adequate diagnosis and treatment and highlights the substantial diagnostic challenges of WD.

In the majority of patients, signs of liver damage predominated (47.29 %), which is associated with the specific clinical setting, as diagnosis and treatment were initially primarily managed by hepatologists. In the study by A. Członkowska et al. (2022), nervous system involvement predominated in the main patient pool, as data collection began in the neurology department of the Warsaw Institute of Psychiatry and Neurology [9].

Our study revealed a slight gender imbalance (female predominance). A consistent gender balance in the prevalence of WD is described in some studies by researchers in Germany and the USA [12]. A gender imbalance was also observed when assessing patient complaints: neurological complaints (especially speech disorders) were more frequently reported by men, which is consistent with the literature [9].

WD is associated with increased patient mortality [9, 12, 14]. A recent study based on data from over 17,000 WD patients identified between 2007 and 2017 in the U.S. National Inpatient Sample revealed increased mortality in these patients (an unadjusted mortality rate of 2.51 % in patients with Wilson's disease versus 2.05 % in patients without) [14]. In our study, mortality was 3.7 % and requires further investigation and calculation of the mortality rate.

The asymptomatic form of WD, as well as familial cases, are described in isolated studies [9]. Approximately one-third of patients (27 %; 80 patients) were found to have the familial form of WD, and in 54 patients, the reason for initial presentation was the diagnosis of Wilson's disease in a relative. This underscores the importance of family screening.

The asymptomatic form of WD was detected in 13 % of cases, where the reason for a more in-depth examination was data from routine prophylactic medical check-ups, the identification of WD in a patient's relative, or a COVID-19 infection.

Dynamic follow-up of patients with WD, with the maximum follow-up time at E.M. Tareev Clinic reaching 46 years and a mean of 5.8 years, allowed for an assessment of treatment efficacy. Clinical stabilization of the condition required from 2 to 36 months of copper-eliminating therapy, with a mean of 10.25 ± 4.7 months.

One of the main advantages of the established clinical-genetic database is the inclusion of results from molecular genetic testing. This study demonstrates, for the first time, the diversity of pathogenic variants detected by sequencing the *ATP7B* gene in patients with WD. The spectrum of variants is significantly different from the spectrum in other populations and has noticeable differences with other results previously obtained in the Russian population [23]. In recent years, the inclusion of not only clinical and laboratory data but also results from molecular genetic studies in registries has become standard practice [24]. The information presented in the database allows for rapid data assessment in response to various queries, such as the analysis of data from WD patients who have had COVID-19. The literature contains isolated reviews dedicated to analyzing the impact of COVID-19 infection on

the course of hereditary diseases (cystic fibrosis, β -thalassemia, lysosomal disorders, Duchenne muscular dystrophy, etc.) [25]. Our data showed that COVID-19 can be a “trigger” for the early manifestation and development of complications in WD.

Thus, the creation of databases, specifically clinical-genetic databases for orphan diseases, remains a relevant direction not only in the Russian Federation but also globally. The presented clinical-genetic database of patients with WD is the largest and most comprehensive database in the Russian Federation, which requires ongoing updates and expansion to ensure accurate assessment and analysis of the clinical and other characteristics of WD.

Study limitations include the incomplete coverage of molecular genetic testing for patients with WD, due to the partially retrospective nature of data collection, the high cost of NGS analysis of the *ATP7B* gene, and the absence of genetic diagnostics as a mandatory component of standard care protocols for patients with suspected WD.

Promising directions for future research include utilizing the clinical-genetic database to study genotype-phenotype correlations in WD and the influence of genetic modifiers. Comorbid conditions require individualized treatment and monitoring strategies.

Conclusion

The established clinical-genetic database of patients with Wilson’s disease has made it possible to assess the prevalence of the disease in the regions of the Russian Federation, its distribution across age and gender groups, as well as to study the clinical characteristics, treatment regimens, and outcomes. The inclusion of molecular genetic data has provided an opportunity to characterize the spectrum of pathogenic variants in the *ATP7B* gene within the territory of the Russian Federation. Analysis of data from patients with Wilson’s disease who had COVID-19 revealed the clinical consequences of the infection, including the worsening of neurological manifestations and the triggering of manifestation in asymptomatic forms. The database supports both retrospective analysis and prospective follow-up, which allows for the assessment of long-term therapy effects and the development of personalized treatment regimens.

Thus, the established database has proven its effectiveness as a tool for addressing scientific and practical challenges in the field of Wilson’s disease and can serve as a foundation for further research.

References / Литература

1. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165–73. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0
2. Félix T.M., de Oliveira B.M., Artifon M., Carvalho I., Bernardi F.A., Schwartz I.V.D., et al.; RARAS Network group. Epidemiology of rare diseases in Brazil: Protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):84. DOI: 10.1186/s13023-022-02254-4
3. Graefe A.S.L., Hübner M.R., Rehburg F., Sander S., Klopfenstein S.A.I., Alkarkoukly S., et al. An ontology-based rare disease common data model harmonising international registries, FHIR, and Phenopackets. *Sci Data.* 2025;12(1):234. DOI: 10.1038/s41597-025-04558-z
4. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения.* 2018;4:154–60. [Volkova N.S., Aksu E. Rare (orphan) diseases: Legal regulation abroad. *Journal of Foreign Legislation and Comparative Law.* 2018;4:154–60. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/art.2018.4.20
5. Гайдук А.Я., Власов Я.В., Захарова Е.Ю. Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Российской Федерации. *Медицинская генетика.* 2020;19(11):13–20. [Gayduk A.I., Vlasov Ya.V., Zakharova E.Yu. Current problems of providing medical care for patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Medical genetics.* 2020;19(11):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
6. Poujois A., Woimant F. Wilson’s disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(6):512–20. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
7. Trocello J.M., Broussolle E., Girardot-Tinant N., Pelosse M., Lachaux A., Lloyd C., et al. Wilson’s disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* 2013;169(12):936–43. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.05.002
8. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The prevalence of Wilson’s disease: An update. *Hepatology.* 2020;71(2):722–32. DOI: 10.1002/hep.30911
9. Czlonkowska A., Niewada M., Litwin T., Krainśki Ł., Skowrońska M., Piechal A., et al. Seven decades of clinical experience with Wilson’s disease: Report from the National Reference Centre in Poland. *Eur J Neurol.* 2024;31(11):e15646. DOI: 10.1111/ene.15646
10. Garbuz M., Ovchinnikova E., Ovchinnikova A., Vinokurova V., Aristarkhova Y., Kuziakova O., et al. Spectrum of pathogenic variants of the *ATP7B* gene and genotype-phenotype correlation in Eastern Eurasian patient cohorts with Wilson’s disease. *Biomedicines.* 2024;12(12):2833. DOI: 10.3390/biomedicines12122833
11. Xiao Q.Q., Wang Z.X., Fan J.G. Factors influencing the clinical phenotype of hepatolenticular degeneration. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2023;31(2):207–11. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211124-00579
12. Daniel-Robin T., Kumar P., Benichou B., Combal J.P. Characteristics of patients with Wilson disease in the United States: An insurance claims database study. *World J Hepatol.* 2024;16(5):791–9. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.791
13. Bézin J., Duong M., Lassalle R., Droz C., Pariente A., Blin P., et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954–62. DOI: 10.1002/pds.4233
14. Patel A.H., Ghattu M., Mazzaferro N., Chen A., Catalano K., Minacapelli C.D., et al. Demographics and outcomes related to Wilson’s disease patients: A Nationwide Inpatient Cohort Study. *Cureus.* 2023;15(9):e44714. DOI: 10.7759/cureus.44714
15. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др.

- Руководство по интерпретации данных последовательно-сти ДНК человека, полученных методами массового парал-лельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalev F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
16. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
 17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Copper metabolism disorders (Wilson's disease). 2024. (In Russ.)].
 18. Balashova M.S., Tuluzanovskaya I.G., Glotov O.S., Glotov A.S., Barbitoff Y.A., Fedyakov M.A., et al. The spectrum of pathogenic variants of the ATP7B gene in Wilson disease in the Russian Federation. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;59:126420. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126420
 19. Тулузановская И.Г., Балашова М.С., Жученко Н.А., Глотов О.С., Глотов А.С., Филимонов М.И. и др. Мутации в гене HFE, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11):33–7. [Tuluzanovskaya I.G., Balashova M.S., Zhuchenko N.A., Glotov O.S., Glotov A.S., Filimonov M.I., et al. Mutations in the HFE gene causing hereditary hemochromatosis in patients with Wilson disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11):33–7. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37
 20. Балашова М.С., Соловьева О.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И. и др. Наблюдение сочетания болезни Вильсона — Коновалова (БВК), наследственной непереносимости фруктозы и хронического гепатита С (ХГС). *Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня»*. М., 2017;26. [Balashova M.S., Solovjeva O.V., Tuluzanovskaya I.G., Filimonov M.I., et al. Observation of a combination of Wilson's disease (WD), hereditary fructose intolerance and chronic hepatitis C (hCG). *Proceedings of the XXII annual Russian Congress "Hepatology Today"*. Moscow, 2017;26. (In Russ.)].
 21. Belousova O.B., Okishev D.N., Ignatova T.M., Balashova M.S., Boulygina E.S. Hereditary multiple cerebral cavernous malformations associated with Wilson disease and multiple lipomatosis: Case report. *J World Neurosurg*. 2017;105:1034.e1–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.002
 22. Тулузановская И.Г., Буренчев С.Д., Розина Т.П., Старостина Е.Е., Субботина Т.И., Чебеляев И.Ю. и др. Дебют болезни Вильсона — Коновалова во время COVID-19: клинический случай. *Инфекционные болезни*. 2024;22(4):127–30. [Tuluzanovskaya I.G., Burenchev S.D., Rozina T.P., Starostina E.E., Subbotina T.I., Chebelyaev I.Yu., et al. The debut of Wilson disease during COVID-19: A clinical case study. *Infectious Diseases*. 2024;22(4):127–30. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-4-127-130
 23. Wahler S., Weiss K.H. Hospitalization patterns of Wilson disease in Germany in comparison with US experience. *Hepatology*. 2020;72(Suppl 1):865–6.
 24. Couchonnal E., Bouchard S., Sandahl T.D., Pagan C., Lion-François L., Guillaud O., et al. ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort. *Eur J Med Genet*. 2021;64(10):104305. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104305
 25. Hromić-Jahjefendić A., Barh D., Ramalho Pinto C.H., Gabriel Rodrigues Gomes L., Picanço Machado J.L., Afolabi O.O., et al. Associations and disease-disease interactions of COVID-19 with congenital and genetic disorders: A comprehensive review. *Viruses*. 2022;14(5):910. DOI: 10.3390/v14050910

Information about the authors

Inna G. Tuluzanovskaya* — Geneticist, Teaching Assistant at the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tuluzanovskaya_i_g@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7468-7795>

Natalya A. Zhuchenko — Geneticist, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zhuchenko_n_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>

Maria S. Balashova — Geneticist, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Geneticist, Department of Clinical and Preventive Genetics, Petrovsky National Research Center of Surgery.

Сведения об авторах

Тулузановская Инна Геннадьевна* — врач-генетик, ассистент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tuluzanovskaya_i_g@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7468-7795>

Жученко Наталья Александровна — врач-генетик, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zhuchenko_n_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>

Балашова Мария Сергеевна — врач-генетик, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-генетик отдела клинической

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: balashova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

Sergey D. Burenchev — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: burenchevs@gmail.com;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4640-510X>

Olesya S. Senina — Resident, Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: olesya.senina00@mail.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5120-737X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Teona P. Rozina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: rozina_t_p@staff.sechenov.ru;
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Oleg S. Glotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Genome Center, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Department of Health; Head of the Department of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking, Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency; Leading Researcher, Department of Genomic Medicine named after V.S. Baranov, Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency; Scientific Director, ООО Serbalab.
Contact information: olglotov@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya Line, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Tatiana M. Ignatova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency.

и превентивной генетики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».
Контактная информация: balashova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>

Буренчев Сергей Дмитриевич — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: burenchevs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4640-510X>

Сенина Олеся Сергеевна — ординатор кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: olesya.senina00@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5120-737X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Розина Тэона Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: rozina_t_p@staff.sechenov.ru;
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Глотов Олег Сергеевич — доктор биологических наук, профессор, начальник Московского Геномного Центра, ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий отделом экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России»; ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины им. В.С. Баранова, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; научный руководитель, ООО «Сербалаб».
Контактная информация: olglotov@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».

Contact information: tmignatova@gmail.com;
123098, Moscow, Zhivopisnaya str., 46, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-0446>

Aliy Yu. Asanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Post-Genomic Technologies, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: aliy@rambler.ru;
119435, Moscow, Yelanskogo str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5388-8133>

Контактная информация: tmignatova@gmail.com;
123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-0446>

Асанов Алий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и пост-геномных технологий Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: aliy@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5388-8133>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A.

Collection and processing of the material: Tuluzanovskaya I.G., Balashova M.S., Burenchev S.D., Senina O.S., Zharkova M.S., Rozina T.P.

Molecular genetic research (NGS): Glotov O.S.

Writing of the text: Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A.

Editing: Balashova M.S., Zharkova M.S., Ignatova T.M., Asanov A.Yu.

Proof checking and approval with authors: Tuluzanovskaya I.G.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А.

Сбор и обработка материалов: Тулузановская И.Г., Балашова М.С., Буренчев С.Д., Сенина О.С., Жаркова М.С., Розина Т.П.

Молекулярно-генетическое исследование (NGS): Готов О.С.

Написание текста: Тулузановская И.Г., Жученко Н.А.

Редактирование: Балашова М.С., Жаркова М.С., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю.

Submitted: 04.12.2025 Accepted: 17.02.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 04.12.2025 Принята: 17.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026



Анализ метаболического потенциала кишечного микробиома у пациентов с язвенным колитом в Республике Татарстан

Л.А. Арслан¹, Р.С. Тамбовцева¹, Е.А. Булыгина¹, Р.Х. Фарзалеев¹, А.Г. Мартянова¹, Т.В. Григорьева¹, С.Р. Абдулхаков^{1,2}, А.А. Ризванов^{1,3}, Р.Р. Мифтахова¹, А.Г. Габдулхакова^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

³ Академия наук Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Цель: охарактеризовать состав кишечной микробиоты пациентов с язвенным колитом с позиции способности микробиома к продукции функционально важных метаболитов.

Материалы и методы. Проведено метагеномное исследование образцов кала пациентов с язвенным колитом ($n = 18$) и контрольной группы здоровых добровольцев ($n = 47$) с использованием метода 16S-секвенирования бактериальной рРНК.

Результаты. У пациентов с язвенным колитом выявлено снижение индекса Шеннона, что отражает неоднородное распределение таксонов в кишечной популяции по сравнению со здоровыми добровольцами. Было выявлено изменение долей основных филотипов: снижение доли *Actinobacteria* и *Firmicutes* при повышении представленности *Proteobacteria* и *Bacteroidota*. В группе пациентов с язвенным колитом отмечается повышение доли протеолитических бактерий, бактерий — продуцентов индола, индол-уксусной кислоты, фенола, желчных кислот, полиаминов, ГАМК (отражающих интенсивную деградацию белков и аминокислот) и муцин-деградирующих бактерий. Доля сахаролитических бактерий и продуцентов бутирата у пациентов с язвенным колитом, наоборот, снижена.

Выводы. У пациентов с язвенным колитом наблюдается дисбаланс состава кишечной микробиоты с повышением представленности бактерий, участвующих в метаболизме белков и аминокислот, и снижением доли сахаролитических бактерий, в том числе синтезирующих бутират.

Ключевые слова: кишечный микробиом, язвенный колит, метаболиты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (Проект № FZSM-2023-0011).

Для цитирования: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Булыгина Е.А., Фарзалеев Р.Х., Мартянова А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р., Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р., Габдулхакова А.Г. Анализ метаболического потенциала кишечного микробиома у пациентов с язвенным колитом в Республике Татарстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):83–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-83-95>

Analysis of the Metabolic Potential of the Gut Microbiome of the Patients with Ulcerative Colitis in Tatarstan Republic

Leysan A. Arslan¹, Regina S. Tambovtseva¹, Eugenia A. Boulygina¹, Ramil Kh. Farzaleev¹, Alla G. Martianova¹, Tatiana V. Grigorieva¹, Sayar R. Abdulkhakov^{1,2}, Albert A. Rizvanov^{1,3}, Regina R. Miftakhova¹, Aida G. Gabdoulkhakova^{1*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Tatarstan Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation

Aim: to study the composition of the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis, focusing on its ability to produce functionally important metabolites.

Materials and methods. A metagenomic analysis of stool samples from patients with ulcerative colitis ($n = 18$) and a control group of healthy volunteers ($n = 47$) has been done using 16S ribosomal RNA sequencing.

Results. We observed decreased diversity in the gut microbiome of patients with ulcerative colitis; the Shannon index was lower in this group, indicating an uneven distribution of taxa compared to healthy volunteers. There were disproportions in the main phylotypes: a decrease in the proportion of *Actinobacteria* and *Firmicutes*, alongside an increase in *Proteobacteria* and *Bacteroidota*. We suppose that intensive protein and amino acid degradation

could occur due to an increased proportion of proteolytic bacteria and bacteria producing indole, indole-acetic acid, phenol, bile acids, polyamines, and GABA in the intestines of patients with ulcerative colitis. Additionally, an increase in mucin-degrading bacteria was detected. On the contrary, the proportion of saccharolytic bacteria and butyrate producers decreased in patients with ulcerative colitis.

Conclusions. Patients with ulcerative colitis exhibited an imbalance in their intestinal microbiota composition, with increased proportions of bacteria involved in protein and amino acid metabolism and decreased saccharolytic bacteria, including butyrate producers.

Keywords: gut microbiome, ulcerative colitis, metabolites

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: this work was supported by a grant allocated to Kazan Federal University for the fulfillment of a state research assignment (PROJECT No. FZSM-2023-0011).

For citation: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Boulygina E.A., Farzaleev R.Kh., Martianova A.G., Grigorieva T.V., Abdulkhakov S.R., Rizvanov A.A., Miftakhova R.R., Gabdoulkhakova A.G. Analysis of the Metabolic Potential of the Gut Microbiome of the Patients with Ulcerative Colitis in Tatarstan Republic. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):83–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-83-95>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой комплексные иммуноопосредованные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые возникают в результате сложных взаимодействий между генетическими факторами, факторами окружающей среды и изменением микробиоты кишечника. Для ЯК характерно иммунное воспаление слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением в воспалительный процесс прямой кишки; как правило, воспаление ограничивается слизистой оболочкой и носит диффузный характер [1]. Несмотря на неоднократные попытки охарактеризовать дисбиотические изменения кишечной микробиоты у пациентов с ЯК с помощью метагеномных подходов, точные патогенетические механизмы, связывающие микробиоту кишечника, воспаление слизистой оболочки кишки и состояние ее повышенной проницаемости, до конца не определены [2].

Известно, что микроорганизмы, в частности патогенные и условно-патогенные, обладают способностью модифицировать и синтезировать молекулы, запускающие воспаление слизистой оболочки кишечника. В то же время комменсальные бактерии синтезируют противовоспалительные и другие регуляторные соединения, необходимые для поддержания кишечного гомеостаза. К наиболее важным метаболитам относятся короткоцепочечные желчные кислоты (КЖК), витамины, метаболиты триптофана, желчных кислот, полиамины, нейромедиаторы — производные аминокислот и другие.

КЖК являются источником энергии для колоноцитов, участвуют в активации местного и системного иммунитета, поддержании ионного обмена, стимулируют рост и обновление клеток слизистой оболочки кишечника, регулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, влияют на моторику кишечника, оказывают антибактериальный эффект, служат субстратами липо- и глюконеогенеза, поддерживают микробное

равновесие и, как известно, способствуют укреплению барьерной функции кишечника [3, 4]. Показано, что в слизистой оболочке и фекалиях пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми снижено количество бактерий, которые ферментируют сложные полисахариды, целлюлозу и продуцируют КЖК [5].

Ферментативное действие некоторых кишечных бактерий влияет на синтез вторичных желчных кислот, которые регулируют ряд физиологических функций, включая поддержание уровня глюкозы и перистальтику кишечника [6].

Полиамины, синтезируемые кишечной микробиотой, стимулируют регенерацию слизистой оболочки кишечника и усиливают ее барьерную функцию, тогда как снижение содержания полиаминов путем ингибирования активности орнитиндекарбоксылазы и аденозилметиониндекарбоксылазы ставит под угрозу целостность эпителия кишечника и приводит к повышению кишечной проницаемости. Известно, что избыток полиаминов приводит к нарушению клеточного метаболизма и оказывает цитотоксическое действие на эпителиальные клетки кишечника [7].

Метаболизм триптофана играет важную роль в механизмах, связанных с осью «кишечник — мозг». До 90 % потребляемого человеком триптофана с помощью бактерий превращается в кинуренин [8]. Остаток триптофана метаболизируется до серотонина и индола. Кроме этого, показано, что особенности метаболизма триптофана ассоциированы с тяжестью течения ВЗК [8].

Микробиота кишечника также вырабатывает фенолы, продукты микробной ферментации триптофана и тирозина, которые являются цитотоксичными и могут способствовать повышению проницаемости кишечной стенки [9]. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из метаболитов, который продуцируется несколькими таксонами комменсальных кишечных бактерий и, как оказалось, может влиять на тяжесть ВЗК. В частности, в экспериментальной модели колита было

установлено, что ГАМК повышает восприимчивость организма к повреждению и воспалению эпителия [10]. Особое внимание при ВЗК также уделяется муцин-деградирующим и сахаролитическим бактериям, которые влияют на проницаемость слизистой оболочки кишечника и требуют более детального изучения.

Анализ распределения таксономических единиц и бактериальных функций показал наличие связи между метагеномом и метаболомом [11]. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что метагеномный состав в достаточной степени дает возможность прогнозировать пулы метаболитов микробного сообщества.

Целью данной работы было охарактеризовать состав кишечной микробиоты пациентов с ЯК с позиции способности микробиома к продукции функционально важных метаболитов.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 пациентов с ЯК (10 женщин и 8 мужчин в возрасте от 29 до 65 лет, средний возраст — $45,1 \pm 12,1$ года; в том числе 11 с левосторонним, 7 — с тотальным поражением толстой кишки) и 47 здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 68 лет, средний возраст — $43,7 \pm 12,8$ года (контрольная группа). Активность ЯК оценивали в соответствии с индексом Мейо: атака средней степени тяжести на момент включения в исследование была диагностирована у 8, легкая атака — у 10 пациентов. Длительность заболевания составила от нескольких месяцев (у 5 пациентов заболевание было выявлено впервые на момент включения в исследование) до 8 лет; 12 пациентов на момент включения в исследование принимали препараты 5-аминосалициловой кислоты, 6 — различные дозы кортикостероидов в соответствии с клиническими рекомендациями. В контрольную группу были включены здоровые добровольцы, соответствующие группе пациентов с ЯК по полу и возрасту, не имевшие в соответствии с результатами объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследований хронических заболеваний внутренних органов и/или состояний, которые могли бы оказать существенное влияние на состав микробиоты кишечника. В качестве критериев исключения из контрольной группы учитывали следующие:

- применение добровольцем в течение 3 месяцев до включения в исследование хотя бы одного из перечисленных препаратов: противопаразитарные, пробиотики, пребиотики, нестероидные противовоспалительные средства, иммуносупрессоры, цитостатики, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты (в течение 6 месяцев до включения в исследование);
- наличие у добровольца признаков или проведенное лечение по поводу инфекции, вызванной *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) или другими

кишечными патогенными микроорганизмами, в течение 3 месяцев до включения в исследование;

- беременность или грудное вскармливание;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут привести к существенным изменениям микробиоты кишечника, таких как ВЗК, онкологические заболевания и другие;
- наличие у добровольца инфекционных или паразитарных заболеваний, в том числе ВИЧ, вирусного гепатита, туберкулеза;
- наличие диареи (частота стула более 3 раз в день) в течение как минимум трех последовательных дней на протяжении последнего месяца, выраженного метеоризма;
- отягощенная наследственность по заболеванию кишечника (ВЗК, онкологические заболевания, амилоидоз кишечника);
- хирургическое лечение в течение 3 месяцев до включения в исследование;
- злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами.

У всех пациентов и лиц контрольной группы было получено письменное согласие на проведение данного исследования, утвержденное Этическим комитетом КФУ (протокол № 27 от 28.12.2020).

Материалом для исследования послужили образцы кала пациентов с ЯК и здоровых добровольцев. Выделение геномной ДНК из образцов кала проводили с помощью набора MP Fast DNA Spin Kit (MP Biomedicals, США) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификация и секвенирование были выполнены с использованием праймеров для V3–V4 регионов гена *16S rRNA*. Определение нуклеотидной последовательности было проведено с использованием секвенатора NextSeq 500 (Illumina, США).

Биоинформатическую обработку полученных данных проводили в программе «QIIME2» с данными SILVA 138 в качестве референсной базы. Для каждого образца рассчитывали суммарную долю бактерий, для которых была показана способность к синтезу или модификации анализируемых метаболитов. Группы бактерий, ответственных за синтез метаболитов, были составлены нами ранее на основании баз данных MedLine, Scopus, PubMed и KEGG и представлены в таблице [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA) в программе GraphPadPrism8. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика кишечной микробиоты пациентов с ЯК

Среднее количество выявленных оперативных таксономических единиц (ОТЕ) составило 91 (медиана — 92) при анализе образцов пациентов с ЯК по сравнению с 85 ОТЕ (медиана — 87)

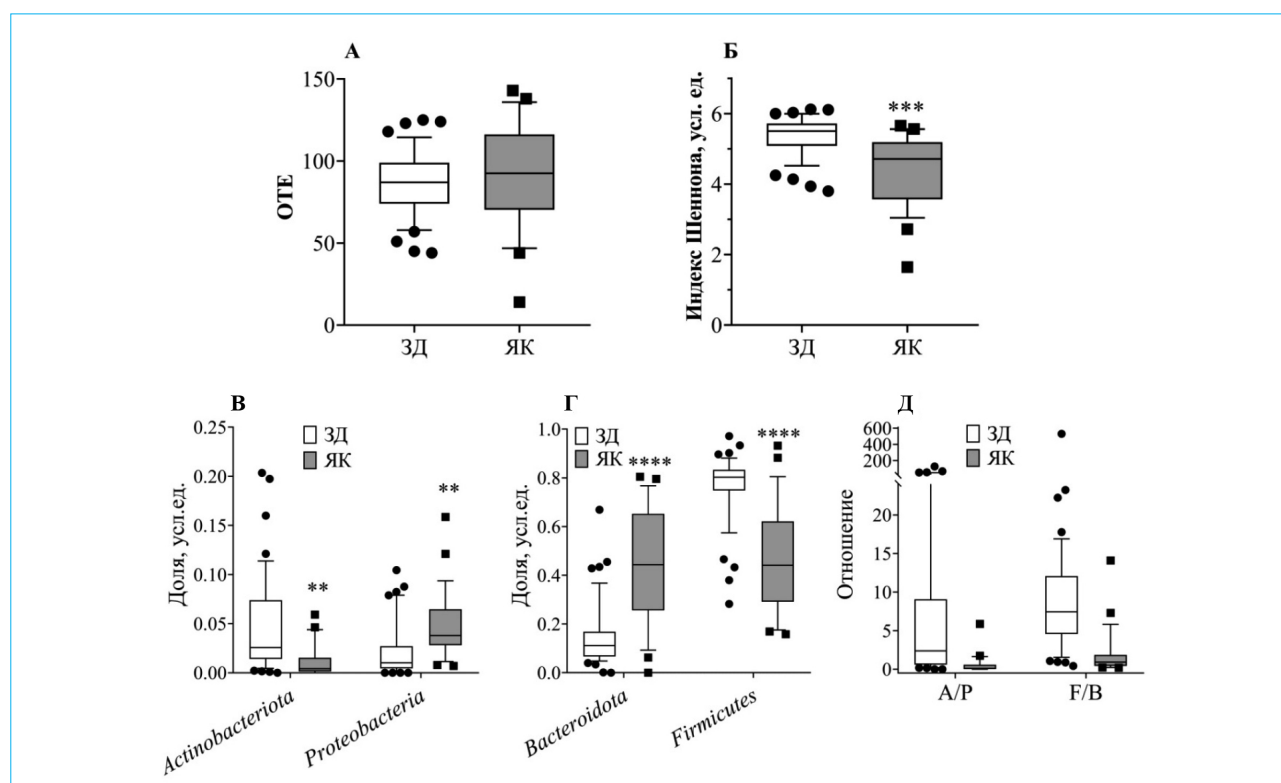


Рисунок 1. Сравнительные характеристики показателей микробиома пациентов с язвенным колитом (ЯК) и здоровых добровольцев (ЗД): А — количество выявленных оперативных таксономических единиц в кишечном микробиоме пациентов с ЯК и здоровых добровольцев; Б — индекс Шеннона; В и Г — доля бактерий филотипов *Actinobacteria/Proteobacteria* и *Firmicutes/Bacteroidota*; Д — их соотношение в кишечном микробиоме; *** $p \leq 0,005$; **** $p \leq 0,0001$

в группе здоровых добровольцев (контрольная группа). Индекс Шеннона у пациентов с ЯК составил 4,7 единицы по сравнению с 5,5 в контрольной группе, что говорит о снижении видового разнообразия и однородности распределения кишечного микробиома у пациентов с ЯК, несмотря на то что общее количество ОТЕ у пациентов с ЯК оказалось выше (рис. 1А и Б).

Анализ метагенома пациентов с ЯК и здоровых добровольцев позволил выявить повышение представленности *Proteobacteria* и снижение доли *Actinobacteria* в группе пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами (рис. 1В и Д). Наряду с указанными изменениями в группе пациентов с ЯК отмечалось снижение представленности *Firmicutes* и повышение доли *Bacteroidota* (рис. 1Г и Д).

К филотипу *Proteobacteria* принадлежат такие роды, как *Escherichia*, *Enterobacter* и *Klebsiella*, которые являются условно-патогенными микроорганизмами, способными вызывать развитие инфекционного процесса и воспаление при нарушении экологического равновесия в кишечнике. Наличие провоспалительного потенциала грамотрицательных бактерий связывают с продукцией липополисахаридов (ЛПС), причем ЛПС *Proteobacteria* обладают более выраженными провоспалительными

свойствами по сравнению с ЛПС бактерий филотипа *Bacteroidota* [13, 14].

Повышение представленности бактерий филотипа *Proteobacteria* — характерный признак ВЗК [15], причем самые известные представители протеобактерий, ассоциированные с ЯК и болезнью Крона, это адгезивно-инвазивные *E. coli*. Кишечные бактерии, принадлежащие к филотипу *Firmicutes*, обладают способностью к синтезу большого спектра метаболитов, наиболее важным из которых является бутират, а также способствуют переносу свободных жирных кислот к эпителиальным клеткам кишечника [16].

Оценка представленности кишечных бактерий, продуцирующих КЖК

В каждой из обследованных групп был проведен анализ суммарного количества бактерий — продуцентов КЖК. У пациентов с ЯК было выявлено статистически значимое снижение доли бутират-продуцирующих бактерий (рис. 2А) на фоне увеличения доли ацетат- и пропионат-продуцирующих бактерий (рис. 2Б и В).

До сих пор нет единого мнения о корреляции между количеством бактерий-продуцентов и содержанием метаболитов. Часть исследователей полагает, что не все ферменты, ответственные за синтез метаболитов, кодируются в основном

геноме бактерий, и важно учитывать «плазмидом» (от англ. plasmidome) [17]. В то же время в ряде работ было показано, что количество бактерий — продуцентов КЖК прямо коррелирует с их содержанием в кале [18, 19]. Учитывая это, можно предполагать, что дефицит бутират-продуцирующих бактерий может привести к недостатку продуцируемого бутирата, что, в свою очередь, может способствовать повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, транслокации патогенной микробиоты и поддержанию системного воспаления, характерного для ВЗК [20]. Кроме того, исследователями была показана корреляция между снижением доли продуцентов бутирата и сокращением числа бактерий-метаногенов при ВЗК; метаногены утилизируют образующиеся в процессе ферментации пищевых волокон водород и диоксид углерода, синтезируя из них метан, что значительно сокращает общий объем газов в кишечнике [16].

В нашем исследовании в группе пациентов с ЯК бактерии-метаногены были детектированы с меньшей частотой по сравнению с контрольной группой (продуценты метана были выявлены только у 16 % пациентов с ЯК по сравнению с 36 % пациентов в контрольной группе); среди тех, у кого были выявлены метаногены, медианные значения составили 0,0041 в группе пациентов с ЯК и 0,0018 в контрольной группе ($p = 0,02$).

В группе пациентов с ЯК повышена доля бактерий — продуцентов ацетата и пропионата (рис. 2Б и В), что, вероятно, может сопровождаться повышением содержания данных КЖК в кишечнике. При этом в некоторых ранее опубликованных работах у пациентов с ЯК отмечено снижение численности основных бактерий — продуцентов ацетата и пропионата [21]. Такая вариабельность может быть следствием популяционных особенностей

исследуемой группы, отражением их пищевых предпочтений, а также небольшой выборкой группы пациентов с ЯК.

Оценка доли кишечных бактерий, метаболизирующих триптофан

Метаболиты триптофана многочисленны и имеют разнонаправленные эффекты на функционирование органов и систем человека. Анализ количества бактерий — продуцентов основных метаболитов триптофана (индола и индол-3-уксусной кислоты) показал повышение их представленности в группе пациентов с ЯК (рис. 3А и Б).

Фенолы считаются наиболее цитотоксичными метаболитами триптофана [22], и повышение численности бактерий, метаболизирующих триптофан, может приводить к накоплению фенола в кишечнике и повышению риска прогрессирования заболевания. В группе пациентов с ЯК мы не наблюдали существенного повышения доли бактерий, участвующих в продукции фенолов (рис. 3В).

Оценка доли бактерий, модифицирующих желчные кислоты

Как и в случае с метаболитами триптофана, модифицированные желчные кислоты играют важную роль в функционировании кишечника: влияют на состав кишечной микробиоты, регулируют активность иммунной и нервной системы (энтеральной и центральной) [23, 24]. Желчные кислоты способны проникать через гематоэнцефалический барьер; более того, увеличение количества циркулирующих желчных кислот в сыворотке крови способствовало повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера на животной модели [25].

Мы оценили долю бактерий, участвующих в процессах деконъюгации, окисления, эпимеризации, 7-дегидроксилировании, эстерификации, десульфатации первичных желчных кислот

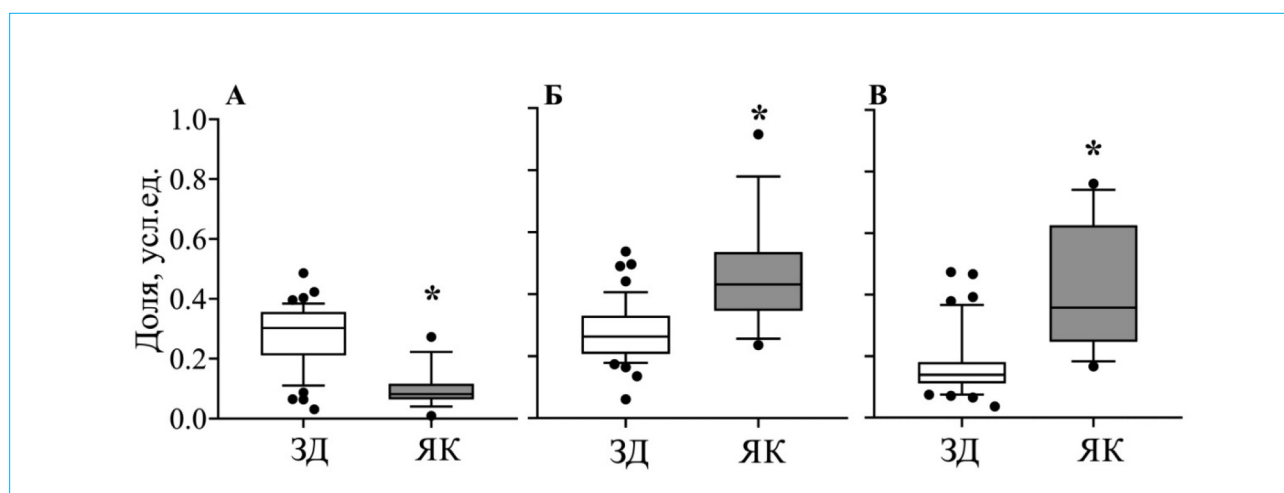


Рисунок 2. Суммарная доля бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот в образцах кала пациентов с ЯК и здоровых добровольцев (ЗД): А — бутират-продуцирующие бактерии; Б — ацетат-продуцирующие бактерии; В — пропионат-продуцирующие бактерии; указаны медианные значения и процентиля 10 и 90; * различия статистически значимы, $p < 0,05$

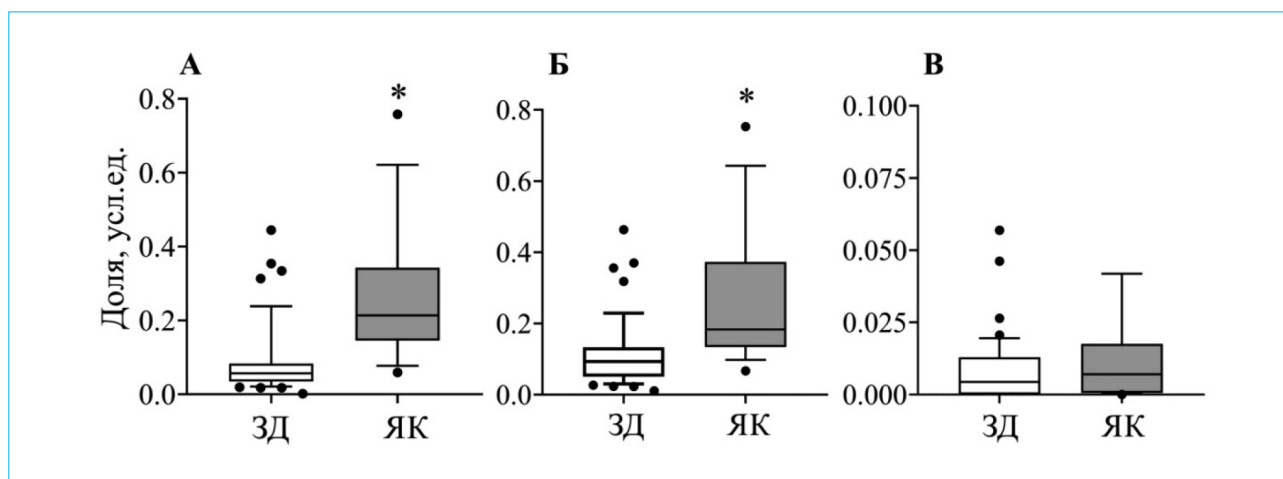


Рисунок 3. Суммарная доля бактерий, участвующих в метаболизме триптофана: А — индол-продуцирующие бактерии; Б — бактерии, продуцирующие индолуксусную кислоту; В — фенол-продуцирующие бактерии; указаны медианные значения и процентиля 10 и 90; * $p < 0,05$

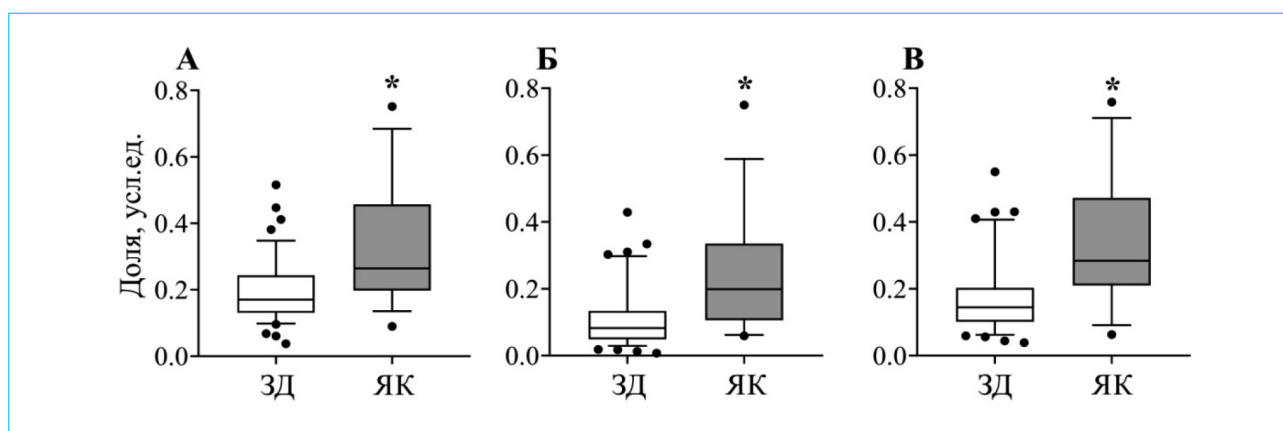


Рисунок 4. Суммарные доли бактерий, выявленные в образцах пациентов с ЯК и здоровых добровольцев (ЗД): А — бактерии, метаболизирующие желчные кислоты; Б — бактерии — продуценты полиаминов; В — бактерии — продуценты гамма-аминомасляной кислоты; указаны медианные значения и процентиля 10 и 90; * $p < 0,05$

(основные бактерии, метаболизирующие желчные кислоты, представлены в таблице). Так, у пациентов с ЯК наблюдается статистически значимое повышение суммарной доли бактерий, метаболизирующих желчные кислоты (рис. 4А).

Для пациентов с ЯК были показаны противоречивые данные по количеству первичных и вторичных желчных кислот в кишечнике [26]. С одной стороны, изменение метаболизма желчных кислот может привести к нарушению регуляции локальной иммунной системы слизистой оболочки кишечника, нарушению функционирования кишечного эпителиального барьера, что может способствовать поддержанию воспаления и развитию осложнений ВЗК [27]. С другой стороны, такие вторичные желчные кислоты, как урсодезоксихолевая кислота, напротив, снижают риски развития колоректального рака у пациентов с ЯК [2]. Таким

образом, для понимания механизмов влияния желчных кислот на развитие воспаления необходим детальный анализ уровня вторичных желчных кислот и представленности бактерий, ответственных за их синтез, в образцах пациентов с ВЗК.

Оценка доли бактерий, продуцирующих полиамины

Среди метаболитов, продуцируемых бактериями в кишечнике человека, полиамины проявляют различные полезные эффекты, такие как влияние на увеличение продолжительности жизни, восстановление поврежденной слизистой оболочки и благоприятное влияние на когнитивную функцию [7, 28]. В то же время избыточные количества полиаминов в плазме крови характерны для нейродегенеративных и опухолевых заболеваний [29]. У здорового человека основными источниками полиаминов являются компоненты пищи и кишечная

микробиота. Полиамины, синтезируемые кишечной микробиотой в толстой кишке, участвуют в регуляции пролиферации эпителиальных клеток [30, 31]. Эукариотические клетки также синтезируют полиамины: инфекции и повреждения эндотелиальных клеток приводят к аминоксидаз-зависимому высвобождению свободных полиаминов и активации окислительно-катаболических путей и могут быть источником дополнительных полиаминов [32].

Сведения о том, как микроорганизмы взаимодействуют друг с другом для синтеза полиаминов в кишечнике, ограничены; известно, что бактерии могут быть как источниками, так и потребителями полиаминов [33]. В результате катаболизма полиаминов бактериальными ферментами могут образовываться перекиси и полиаминопроизводные альдегиды, обладающие цитотоксическим действием; также полиамины способны неспецифически связываться с ДНК (тем самым регулируя ее метилирование) и РНК [34–36]. В модельных экспериментах было показано, что при воспалении комменсальная кишечная бактерия *Bacteroides fragilis* выделяет токсин, способный активировать экспрессию спермина оксидазы в эпителиальных клетках и повышенную генерацию радикалов кислорода [37]. В нашем исследовании в группе пациентов с ЯК доля *B. fragilis* составила $0,00187 \pm 0,00440$ и была в 3 раза выше по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе ($0,00063 \pm 0,00200$).

Ключевые виды микроорганизмов, ответственные за синтез полиаминов в кишечнике, представлены в таблице. Мы обнаружили статистически значимое повышение доли бактерий — продуцентов полиаминов у пациентов с ЯК (рис. 4Б). Можно предположить, что такие факторы, как воспаление в кишечнике и повышение доли бактерий — продуцентов полиаминов, могут привести к избытку полиаминов. Независимо от источника полиаминов, бактериального они происхождения или высвободившиеся из поврежденных клеток, они могут оказывать цитотоксическое действие на эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника, запуская цикл патологических процессов [38]. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные не позволяют с определенностью сказать, какой источник полиаминов выступает в роли первоначального триггера. Более того, предположительно цитотоксическое действие оказывают не сами полиамины, а их производные, особенно в сочетании с уже имеющимся воспалением [39].

Оценка доли бактерий, продуцирующих ГАМК

Мы выявили статистически значимое повышение доли бактерий, продуцирующих ГАМК, у пациентов с ЯК (рис. 4В). Бактерии производят ГАМК из L-глутаминовой кислоты с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы [40]. Вопрос о том, связана ли ГАМК с воспалением в кишечнике, остается дискуссионным. Так, в некоторых литературных источниках имеется информация о том, что ГАМК

модулирует многие функции кишечника, включая моторику ЖКТ, секрецию кишечного сока, висцеральную чувствительность, функции кишечного барьера, а также участвует в развитии воспаления кишечной стенки [41]. Например, бактерия *B. adolescentis* 4–2 strain, выделенная из кишечника здоровых людей, в условиях *in vitro* производит до 415 мМ ГАМК [42]. Однако остается неясным, способствует ли ГАМК воспалению кишечника или уменьшает его [43]. В исследовании X. Ma et al. была выявлена провоспалительная роль ГАМК при ЯК [44]. ГАМК ингибировала пролиферацию эпителиальных клеток толстой кишки и способствовала их апоптозу [43]. Кроме того, ГАМК подавляла экспрессию белков плотных контактов и секрецию муцина при экспериментальном колите. Результаты исследований [43, 44] показывают, что в модели ЯК в результате связывания ГАМК с рецептором GABA_A нарушается структура кишечного барьера, что может приводить к инвазии кишечными бактериями и воспалительному повреждению кишечной стенки. Таким образом, повышение численности бактерий — продуцентов ГАМК у пациентов с ЯК может оказывать неблагоприятное воздействие на функционирование кишечника и требует дальнейшего изучения.

Оценка доли муцин-деградирующих бактерий

Избыточное расщепление муцина может нарушить целостность муцинового слоя слизистой оболочки, облегчить проникновение бактерий и их антигенов к эпителиальным клеткам и клеткам иммунной системы кишечника и таким образом спровоцировать или усугубить имеющиеся воспалительные изменения [45]. В группе пациентов с ЯК мы наблюдали статистически значимое повышение доли бактерий, ассоциированных с расщеплением муцина (рис. 5А).

Повышение доли муцин-деградирующих бактерий у пациентов с ЯК может способствовать повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, которая, в свою очередь, может быть связана с активностью или прогрессированием воспалительного процесса [46, 47].

Оценка доли сахаролитических бактерий

К сахаролитическим бактериям относят очень широкий круг бактерий, обладающих двумя основными типами ферментов CAZymes (Carbohydrate-Active Enzymes): гликозид-гидролазами и полисахарид-лиазами, которые расщепляют гликозидные связи между углеводами или между углеводом и неуглеводными группами [48]. *Bacteroidota* кодируют больше CAZymes, чем бактерии других филотипов: например, *B. thetaiotaomicron*, доминирующий представитель микробиоты дистальных отделов кишечника человека, содержит более 261 гликозид-гидролаз и полисахарид-лиаз. Кроме того, *Bacteroidota* содержат гены, кодирующие сульфатазы и связанные с ними активные ферменты, которые имеют решающее значение для ферментации сульфатированных полисахаридов, таких

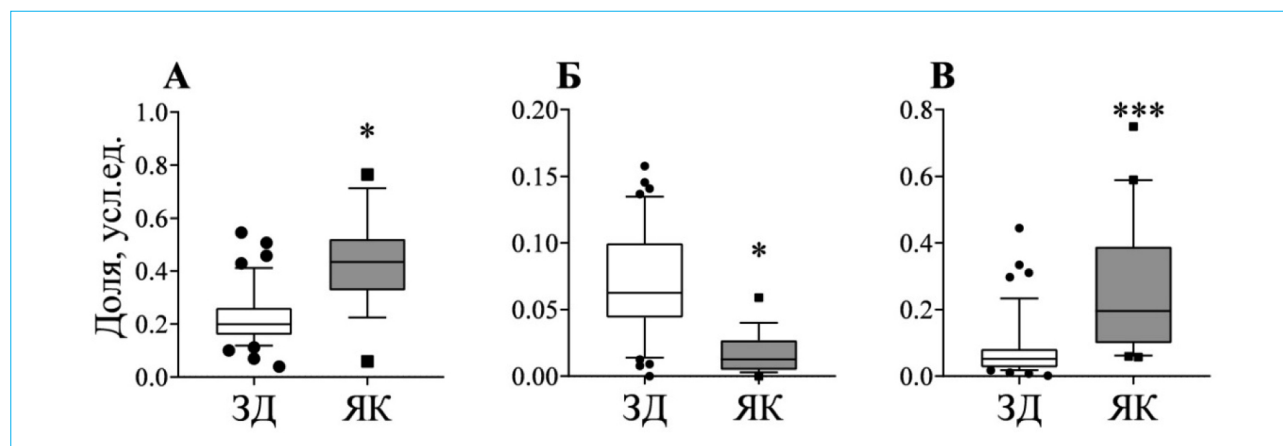


Рисунок 5. Изменение численности муцин-деградирующих (А), сахаролитических (Б) и протеолитических (В) бактерий у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и здоровых добровольцев (ЗД); данные представлены в виде бокс-плотов с указанием медианных значений и процентилей 10 и 90; * $p < 0,05$; *** $p \leq 0,001$

как муцин и гликозаминогликаны слизи [48]. Это дает им возможность расщеплять широкий спектр пищевых и полученных от хозяина полисахаридов. Бактерии фило типов *Firmicutes* и *Actinobacteria*, по-видимому, более специализированы и предпочитают резервные полисахариды растений [48]. При ферментации полисахаридов бактериями образуются КЖК (ацетат, пропионат и бутират), смешанные газы (CO_2 , метан и водород), лактат, формиат, этанол и выделяется некоторое количество тепла [49]. Концентрация и соотношение КЖК прямо пропорциональны количеству неперевариваемых полисахаридов, имеющихся в рационе и поступающих в толстую кишку.

В группе пациентов с ЯК было выявлено статистически значимое снижение доли основных сахаролитических бактерий по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев (рис. 5Б). Снижение представленности сахаролитических бактерий в кишечном микробиоме пациентов согласуется со снижением доли бактерий, продуцирующих бутират (рис. 2А), которые также относятся к группе сахаролитических бактерий.

Оценка доли протеолитических бактерий

Известно, что активность бактериальных протеаз в кишечнике у пациентов с ЯК повышена и, возможно, является одним из факторов, способствующих развитию воспаления [50, 51]. Исследования с включением пациентов из групп риска развития ЯК показали, что такое повышение наблюдается даже до появления симптомов заболевания. Это позволяет рассматривать протеолитическую активность фекального материала в качестве неинвазивного биомаркера воспаления и возможного назначения ингибиторов протеаз в терапевтических целях [52]. В нашей выборке пациентов с ЯК мы обнаружили повышение доли протеолитических бактерий (рис. 5В).

Заключение

Взаимосвязь дисбаланса кишечного микробиома и бактериальных метаболитов с повышением проницаемости слизистой оболочки эндотелия и активностью воспаления в кишечнике остается существенной проблемой и обсуждается во многих работах [53–56]. Мы выявили, что в образцах пациентов с ЯК повышены доли 1) протеолитических бактерий, 2) бактерий — продуцентов индола, 3) индол-уксусной кислоты, 4) фенола, 5) полиаминов, 6) ГАМК, 7) бактерий, метаболизирующих желчные кислоты, и 8) муцин-деградирующих бактерий. Повышение представленности данных бактерий может быть отражением активного расщепления белковых субстратов в кишечнике у пациентов ЯК. В то же время доля сахаролитических бактерий и продуцентов бутирата у пациентов с ЯК, наоборот, снижена. Схожие изменения были показаны в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ЯК, взятых в участках наибольшего воспаления, при этом авторы выявили снижение показателей интенсивности углеводного и нуклеотидного обмена наряду с повышением липидного и аминокислотного обмена [57].

Работы последних лет ставят под сомнение представление об идентичности микробного состава кишечника у пациентов при тотальной/левосторонней формах заболевания. В работе 2025 г. было показано, что сообщество *Firmicutes* тесно связано именно с дистальным колитом, в то время как *Lactobacillus spp.* ассоциированы с обширными формами (панколит и тотальный колит), сообщество *E. coli*, напротив, повышено при всех формах одинаково [58]. При тотальном поражении наблюдалось более выраженное снижение численности *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*, что коррелировало с площадью воспаления

Таблица. Таксономические единицы бактерий, ответственных за метаболизм или синтез функционально важных соединений (составлено на основании литературных данных, упомянутых в тексте статьи, и базы данных KEGG) [12]

Метаболит	Бактерии-продуценты
Бутират	<i>Ruminococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Eubacterium oxidoreducens</i> , <i>Eubacterium ventriosum</i> , <i>Eubacterium xylanophilum</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> . В случае синтеза бутирата из белков/аминокислот имеют значение следующие бактерии: <i>Intestinimonas</i> AF211, <i>Clostridium limosum</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Acidaminococcus fermentans</i> , <i>Clostridium sporosphaeroides</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> и <i>Clostridioides difficile</i>
Ацетат	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Dorea</i> , <i>Blautia</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Eubacterium</i> , <i>Eubacterium oxidoreducens</i> , <i>Rikenellaceae</i> RC9, <i>Eubacterium fissicatena</i> group, <i>Peptostreptococcus</i>
Пропионат	<i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Anaeroplasm</i> , <i>Cloacibacillus</i> , <i>Rikenella</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Rikenellaceae</i> RC9, <i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Anaerovibrio</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Blautia</i> , <i>Anaerostipes</i>
Индол	<i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium</i>
Индол-3-уксусная кислота	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Paracolobactrum coliforme</i> , <i>Achromobacter liquefaciens</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
Скатола	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Серотонин	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> (F18595), <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Escherichia coli</i> K-12, <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Hafnia alvei</i>
Кинуренин	<i>Bifidobacterium infantis</i>
Триптамин	<i>Clostridium</i> (в значительной степени <i>Clostridium sporogenes</i>), <i>Ruminococcus</i> (в значительной степени <i>Ruminococcus gnavus</i>), <i>Blautia</i> , <i>Lactobacillus</i>
Фенолы	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Желчные кислоты	<i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i>
Полиамины	<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus vaginalis</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i>
Гамма-аминомасляная кислота	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Ruminococcus</i>
Муцин-деградирующие бактерии	<i>Akkermansia</i> , <i>Victivallales</i> , <i>Actinomadura</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptacidiphilus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Fermentomonas</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Phocaicola</i> , <i>Abiotrophia</i> , <i>Blautia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Paenibacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Viridibacillus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Mixta</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i>
Сахаролитические бактерии	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Slackia</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotellaceae</i> ; Archaeal genus <i>Methanococcus</i> , <i>Saccharolytic</i> genera <i>Bacteroides</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Colinsella</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Brenneria</i>
Протеолитические бактерии	<i>Desulfovibrionaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>

слизистой [59]. Современные данные подтверждают, что терапия, в частности глюкокортикостероиды, не просто подавляет воспаление, но и активно «перенастраивает» микробиом [60, 61]. Более того, предполагается, что микробиота ассоциирована с риском рецидива; было показано, что пациенты с низким микробным разнообразием и высокой долей *Bacteroides* на момент ремиссии имеют более высокий риск обострения в будущем [62].

Дальнейшее изучение кишечного микробиома требует проведения комплексного мультиомиксного исследования, включающего метагеномный, метаболомный и метатранскриптомный анализы, с обязательным учетом терапии, локализации колита и того факта, что состав микробиоты варьируется в зависимости от конкретного отдела кишечника, из которого производился забор биоматериала.

Литература / References

1. Язвенный колит: клинические рекомендации. 2024. [Ulcerative colitis: Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/язвенный-колит-кп-рф-2024/18016>
2. Thomas J.P., Modos D., Rushbrook S.M., Powell N., Korcsmaros T. The emerging role of bile acids in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2022;13:829525. DOI: 10.3389/fimmu.2022.829525
3. Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: Key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol.* 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014
4. Shin Y., Han S., Kwon J., Ju S., Choi T.G., Kang I., et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2023;15(20):4466. DOI: 10.3390/nu15204466
5. Dąbek-Drobny A., Kaczmarczyk O., Woźniakiewicz M., Paśko P., Dobrowolska-Iwanek J., Woźniakiewicz A., et al. Association between fecal short-chain fatty acid levels, diet, and body mass index in patients with inflammatory bowel disease. *Biology (Basel).* 2022;11(1):108. DOI: 10.3390/biology11010108
6. Sinha S.R., Haileselassie Y., Nguyen L.P., Tropini C., Wang M., Becker L.S., et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):659–70.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.021
7. Rao J.N., Xiao L., Wang J.Y. Polyamines in gut epithelial renewal and barrier function. *Physiology (Bethesda).* 2020;35(5):328–37. DOI: 10.1152/physiol.00011.2020
8. Chen L.M., Bao C.H., Wu Y., Liang S.H., Wang D., Wu L.Y., et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: A link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):135. DOI: 10.1186/s12974-021-02175-2
9. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: The potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res.* 2012;11(12):5573–85. DOI: 10.1021/pr300637d
10. Dann S., Kelly H., Suarez D., Hoppe D., Banks M., Peniche A. Luminal-GABA promotes inflammation in mouse models of colitis (MUC5P. 756). *J Immunol.* 2015;194(1_Supplement):138.14. DOI: 10.4049/jimmunol.194.Supp.138.14
11. McHardy I.H., Goudarzi M., Tong M., Ruegger P.M., Schwager E., Weger J.R., et al. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. *Microbiome.* 2013;1(1):17. DOI: 10.1186/2049-2618-1-17
12. Tambovtseva R.S., Arslan L.A., Grigoryeva T.A., Abdulkhakov S.R., Doludin Y.V., Stoma I.O., et al. Narrative review on bacteria-derived metabolites in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Clin Microbiol Rev.* 2025;38(3):e0021024. DOI: 10.1128/cmr.00210-24
13. Korpela K. Diet, microbiota, and metabolic health: Trade-off between saccharolytic and proteolytic fermentation. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018;9:65–84. DOI: 10.1146/annurev-food-030117-012830
14. Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M., et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell.* 2016;165(4):842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007
15. Rizzatti G., Lopetuso L.R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A. Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9351507. DOI: 10.1155/2017/9351507
16. Singh V., Lee G., Son H., Koh H., Kim E.S., Unno T., et al. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol.* 2022;13:1103836. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1103836
17. Stockdale S.R., Harrington R.S., Shkoporov A.N., Khokhlova E.V., Daly K.M., McDonnell S.A., et al. Metagenomic assembled plasmids of the human microbiome vary across disease cohorts. *Sci Rep.* 2022;12(1):9212. DOI: 10.1038/s41598-022-13313-y
18. Reichardt N., Vollmer M., Holtrop G., Farquharson F.M., Wefers D., Bunzel M., et al. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J.* 2018;12(2):610–22. DOI: 10.1038/ismej.2017.196
19. Shahab R.L., Brethauer S., Davey M.P., Smith A.G., Vignolini S., Luterbacher J.S., et al. A heterogeneous microbial consortium producing short-chain fatty acids from lignocellulose. *Science.* 2020;369(6507):eabb1214. DOI: 10.1126/science.abb1214
20. Liu H., Wang J., He T., Becker S., Zhang G., Li D., et al. Butyrate: A double-edged sword for health? *Adv Nutr.* 2018;9(1):21–9. DOI: 10.1093/advances/nmx009
21. Medina J.M.L., Fernández-López R., Crespo J., Cruz F. Propionate fermentative genes of the gut microbiome decrease in inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2021;10(10):2176. DOI: 10.3390/jcm10102176
22. Pedersen G., Brynskov J., Saermark T. Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):74–9. DOI: 10.1080/003655202753387392
23. Шульпекова Ю.О., Ткаченко П.Е., Широкова Е.Н., Дамулин И.В. Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):7–15. [Shulpekova Yu.O., Tkachenko P.E., Shirokova E.N., Damulin I.V. Bile acids and their value for central nervous system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):7–15. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15
24. Mertens K.L., Kalsbeek A., Soeters M.R., Eggink H.M. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci.* 2017;11:617. DOI: 10.3389/fnins.2017.00617
25. Quinn M., McMillin M., Galindo C., Frampton G., Pae H.Y., DeMorrow S. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis.* 2014;46(6):527–34. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.159
26. Bai S.H., Chandnani A., Cao S. Bile acids in inflammatory bowel disease: From pathophysiology to treatment. *Biomedicines.* 2024;12(12):2910. DOI: 10.3390/biomedicines12122910
27. Liu L., Yang M., Dong W., Liu T., Song X., Gu Y., et al. Gut dysbiosis and abnormal bile acid metabolism in colitis-associated cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;2021:6645970. DOI: 10.1155/2021/6645970
28. Arthur R., Jamwal S., Kumar P. A review on polyamines as promising next-generation neuroprotective and anti-aging therapy. *Eur J Pharmacol.* 2024;978:176804. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176804
29. Xuan M., Gu X., Li J., Huang D., Xue C., He Y. Polyamines: Their significance for maintaining health and contributing to diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):348. DOI: 10.1186/s12964-023-01373-0
30. Nakamura A., Matsumoto M. Role of polyamines in intestinal mucosal barrier function. *Semin Immunopathol.* 2025;47(1):9. DOI: 10.1007/s00281-024-01035-4
31. Xing P.Y., Pettersson S., Kundu P. Microbial metabolites and intestinal stem cells tune intestinal homeostasis. *Proteomics.* 2020;20(5–6):e1800419. DOI: 10.1002/pmic.201800419
32. Pegg A.E. Toxicity of polyamines and their metabolic products. *Chemical research in toxicology.* 2013;26(12):1782–800. DOI: 10.1021/tx400316s
33. Krysenko S., Wohlleben W. Polyamine and ethanolamine metabolism in bacteria as an important component of nitrogen assimilation for survival and pathogenicity. *Med Sci (Basel).* 2022;10(3):40. DOI: 10.3390/medsci10030040
34. Sebela M., Raskova M. Polyamine-derived aminoaldehydes and acrolein: Cytotoxicity, reactivity and ana-

- lysis of the induced protein modifications. *Molecules*. 2023;28(21):7429. DOI: 10.3390/molecules28217429
35. Kabir A., Suresh Kumar G. Binding of the biogenic polyamines to deoxyribonucleic acids of varying base composition: Base specificity and the associated energetics of the interaction. *PLoS One*. 2013;8(7):e70510. DOI: 10.1371/journal.pone.0070510
 36. Katz A.M., Tolokh I.S., Pabit S.A., Baker N., Onufriev A.V., Pollack L. Spermine condenses DNA, but not RNA duplexes. *Biophys J*. 2017;112(1):22–30. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.11.018
 37. Goodwin A.C., Destefano Shields C.E., Wu S., Huso D.L., Wu X., Murray-Stewart T.R., et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(37):15354–9. DOI: 10.1073/pnas.1010203108
 38. Rhee H.J., Kim E.J., Lee J.K. Physiological polyamines: Simple primordial stress molecules. *J Cel Mol Med*. 2007;11(4):685–703. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00077.x
 39. Babbar N., Gerner E.W. Targeting polyamines and inflammation for cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:49–64. DOI: 10.1007/978-3-642-10858-7_4
 40. Cui Y., Miao K., Niyaphorn S., Qu X. Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):995. DOI: 10.3390/ijms21030995
 41. Auteri M., Zizzo M.G., Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: From motility to inflammation. *Pharmacol Res*. 2015;93:11–21. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.12.001
 42. Altaib H., Kozakai T., Badr Y., Nakao H., El-Nouby M.A., Yanase E., et al. Cell factory for γ -aminobutyric acid (GABA) production using *Bifidobacterium adolescentis*. *Microb Cell Fact*. 2022;21(1):33. DOI: 10.1186/s12934-021-01729-6
 43. Zhang H., Wang Y., Gao F., Liu R., Chen W., Zhao X., et al. GABA increases susceptibility to DSS-induced colitis in mice. *J Funct Foods*. 2022;99:105339. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105339
 44. Ma X., Sun Q., Sun X., Chen D., Wei C., Yu X., et al. Activation of GABAA receptors in colon epithelium exacerbates acute colitis. *Front Immunol*. 2018;9:987. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00987
 45. Pan M., Barua N., Ip M. Mucin-degrading gut commensals isolated from healthy faecal donor suppress intestinal epithelial inflammation and regulate tight junction barrier function. *Front Immunol*. 2022;13:1021094. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1021094
 46. Guagliano G., Boeri L., Merli M., Yan H., Vangosa F.B., Visai L., et al. The hidden piece in inflammatory bowel diseases: The significance of intestinal mucus in mediating the bacteria-cells crosstalk. *Mater Today Bio*. 2025;33:101937. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101937
 47. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260
 48. Gan L., Wang J., Guo Y. Polysaccharides influence human health via microbiota-dependent and-independent pathways. *Front Nutr*. 2022;9:1030063. DOI: 10.3389/fnut.2022.1030063
 49. Ahmadi S., Mainali R., Nagpal R., Sheikh-Zeinoddin M., Soleimani-Zad S., Wang S., et al. Dietary polysaccharides in the amelioration of gut microbiome dysbiosis and metabolic diseases. *Obes Control Ther*. 2017;4(3):10.15226/2374-8354/4/2/00140. DOI: 10.15226/2374-8354/4/2/00140
 50. Hou J.J., Ding L., Yang T., Yang Y.F., Jin Y.P., Zhang X.P., et al. The proteolytic activity in inflammatory bowel disease: Insight from gut microbiota. *Microb Pathog*. 2024;188:106560. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106560
 51. Rondeau L.E., Da Luz B.B., Santiago A., Bermudez-Brito M., Hann A., De Palma G., et al. Proteolytic bacteria expansion during colitis amplifies inflammation through cleavage of the external domain of PAR2. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2387857. DOI: 10.1080/19490976.2024.2387857
 52. Galipeau H.J., Caminero A., Turpin W., Bermudez-Brito M., Santiago A., Libertucci J., et al. Novel fecal biomarkers that precede clinical diagnosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1532–45. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.004
 53. Rahman S., O'Connor A.L., Becker S.L., Patel R.K., Martindale R.G., Tsikitis V.L. Gut microbial metabolites and its impact on human health. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(4):360–8. DOI: 10.20524/aog.2023.0809
 54. Oliphant K., Allen-Vercos E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91. DOI: 10.1186/s40168-019-0704-8
 55. Shen Z.H., Zhu C.X., Quan Y.S., Yang Z.Y., Wu S., Luo W.W., et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):5–14. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.5
 56. Ren K., Yong C., Jin Y., Rong S., Xue K., Cao B., et al. Unraveling the microbial mysteries: Gut microbiota's role in ulcerative colitis. *Front Nutr*. 2025;12:1519974. DOI: 10.3389/fnut.2025.1519974
 57. Davenport M., Poles J., Leung J.M., Wolff M.J., Abidi W.M., Ullman T., et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):723–31. DOI: 10.1097/MIB.000000000000011
 58. Ahmadi A., Shokohizadeh L., Sheikhesmaili F., Mirzaei M.K., Mohammadi A., Nikkhoo B., et al. Gut microbiomes and treatment-resistant ulcerative colitis: A case-control study using qPCR. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):254. DOI: 10.1186/s12866-025-03963-z
 59. Basha O.M., Hafez R.A., Salem S.M., Anis R.H., Hanafy A.S. Impact of gut microbiome alteration in ulcerative colitis patients on disease severity and outcome. *Clin Exp Med*. 2023;23(5):1763–72. DOI: 10.1007/s10238-022-00917-x
 60. Su X., Tian Z., Fang Y., Zhou S., Ma S. Effects of high-dose glucocorticoids on gut microbiota in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Microbiol Spectr*. 2025;13(6):e0246724. DOI: 10.1128/spectrum.02467-24
 61. Blesl A., Wurm P., Waschina S., Grochenig H.P., Novacek G., Primas C., et al. Prediction of response to systemic corticosteroids in active UC by microbial composition — A prospective multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(1):9–19. DOI: 10.1093/ibd/izad126
 62. Nishihara Y., Ogino H., Tanaka M., Ihara E., Fukaura K., Nishioka K., et al. Mucosa-associated gut microbiota reflects clinical course of ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):13743. DOI: 10.1038/s41598-021-92870-0

Сведения об авторах

Арслан Лейсан Айдаровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: leysanmingazova.96@mail.ru; 420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>

Information about the authors

Leysan A. Arslan — Researcher, Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: leysanmingazova.96@mail.ru; 420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>

Тамбовцева Регина Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: rustyamova.regina@mail.ru;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-8849>

Булыгина Евгения Александровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: boulygina@gmail.com;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3458-1176>

Фарзалеев Рамиль Халилович — программист, Медико-санитарная часть, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: ramil.farzaleev@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Волкова, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7279>

Мартьянова Алла Геннадьевна — лаборант-исследователь, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: mart.alla.gen@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Волкова, 18.

Григорьева Татьяна Владимировна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: tatabio@inbox.ru;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Ризванов Альберт Анатольевич — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Академия наук Республики Татарстан, отделение медицинских и биологических наук.

Контактная информация: rizvanov@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Мифтахова Регина Рифкатовна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: regina.miftakhova@gmail.com;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>

Regina S. Tambovtseva — Junior Researcher, Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: rustyamova.regina@mail.ru;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-8849>

Eugenia A. Boulygina — Researcher, Research Laboratory of Genetics Microorganisms, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: boulygina@gmail.com;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3458-1176>

Ramil K. Farzaleev — Software Engineer, Medical Unit, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: ramil.farzaleev@gmail.com;
420012, Kazan, Volkova str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7279>

Alla G. Martyanova — Laboratory Assistant, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: mart.alla.gen@gmail.com;
420012, Kazan, Volkova str., 18.

Tatiana V. Grigoryeva — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Leading Researcher, Research Laboratory of Genetics Microorganisms, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: tatabio@inbox.ru;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Albert A. Rizvanov — Cand. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher at the OpenLab Gene and Cell Technologies Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Tatarstan Academy of Sciences, Division of Medical and Biological Sciences.

Contact information: rizvanov@gmail.com;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Regina R. Miftakhova — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Leading Researcher of the Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: regina.miftakhova@gmail.com;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>

Габдулхакова Аида Габдулхаковна* — кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: AiGGabdulhakova@kpfu.ru;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-4389>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р., Габдулхакова А.Г.

Сбор и обработка материалов, проведение NGS: Мартынова А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р.

Биоинформатическая и статистическая обработка: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Булыгина Е.А., Фарзалиев Р.Х.

Написание текста: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Габдулхакова А.Г.

Подготовка иллюстративного материала: Тамбовцева Р.С., Арслан Л.А., Габдулхакова А.Г.

Редактирование: Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А., Габдулхакова А.Г.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Габдулхакова А.

Aida G. Gabdoulkhakova* — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Senior Researcher at the OpenLab Gene and Cell Technologies Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: AiGGabdulhakova@kpfu.ru;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-4389>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Rizvanov A.A., Miftakhova R.R., Gabdoulkhakova A.G.

Collection and processing of the material, NGS: Martynova A.G., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R.

Bioinformatics and statistical processing: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Boulygina E.A., Farzaleev R.Kh.

Writing of the text: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Gabdoulkhakova A.G.

Preparation of illustrative material: Tambovtseva R.S., Arslan L.A., Gabdoulkhakova A.G.

Editing: Miftakhova R.R., Rizvanov A.A., Gabdoulkhakova A.G.

Proof checking and approval with authors: Gabdoulkhakova A.G.

Поступила: 18.03.2025 Принята: 26.11.2025 Опубликовано: 30.04.2026

Submitted: 18.03.2025 Accepted: 26.11.2025 Published: 30.04.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Analysis of the Metabolic Potential of the Gut Microbiome of the Patients with Ulcerative Colitis in Tatarstan Republic

Leysan A. Arslan¹, Regina S. Tambovtseva¹, Eugenia A. Boulygina¹, Ramil Kh. Farzaleev¹, Alla G. Martianova¹, Tatiana V. Grigorieva¹, Sayar R. Abdulkhakov^{1,2}, Albert A. Rizvanov^{1,3}, Regina R. Miftakhova¹, Aida G. Gabdoulkhakova^{1*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Tatarstan Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation

Aim: to study the composition of the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis, focusing on its ability to produce functionally important metabolites.

Materials and methods. A metagenomic analysis of stool samples from patients with ulcerative colitis ($n = 18$) and a control group of healthy volunteers ($n = 47$) has been done using 16S ribosomal RNA sequencing.

Results. We observed decreased diversity in the gut microbiome of patients with ulcerative colitis; the Shannon index was lower in this group, indicating an uneven distribution of taxa compared to healthy volunteers. There were disproportions in the main phylotypes: a decrease in the proportion of *Actinobacteria* and *Firmicutes*, alongside an increase in *Proteobacteria* and *Bacteroidota*. We suppose that intensive protein and amino acid degradation could occur due to an increased proportion of proteolytic bacteria and bacteria producing indole, indole-acetic acid, phenol, bile acids, polyamines, and GABA in the intestines of patients with ulcerative colitis. Additionally, an increase in mucin-degrading bacteria was detected. On the contrary, the proportion of saccharolytic bacteria and butyrate producers decreased in patients with ulcerative colitis.

Conclusions. Patients with ulcerative colitis exhibited an imbalance in their intestinal microbiota composition, with increased proportions of bacteria involved in protein and amino acid metabolism and decreased saccharolytic bacteria, including butyrate producers.

Keywords: gut microbiome, ulcerative colitis, metabolites

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: this work was supported by a grant allocated to Kazan Federal University for the fulfillment of a state research assignment (PROJECT No. FZSM-2023-0011).

For citation: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Boulygina E.A., Farzaleev R.Kh., Martianova A.G., Grigorieva T.V., Abdulkhakov S.R., Rizvanov A.A., Miftakhova R.R., Gabdoulkhakova A.G. Analysis of the Metabolic Potential of the Gut Microbiome of the Patients with Ulcerative Colitis in Tatarstan Republic. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):83–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-83-95>

Анализ метаболического потенциала кишечного микробиома у пациентов с язвенным колитом в Республике Татарстан

Л.А. Арслан¹, Р.С. Тамбовцева¹, Е.А. Булыгина¹, Р.Х. Фарзалеев¹, А.Г. Мартянова¹, Т.В. Григорьева¹, С.Р. Абдулхаков^{1,2}, А.А. Ризванов^{1,3}, Р.Р. Мифтахова¹, А.Г. Габдулхакова^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

³ Академия наук Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Цель: охарактеризовать состав кишечной микробиоты пациентов с язвенным колитом с позиции способности микробиома к продукции функционально важных метаболитов.

Материалы и методы. Проведено метагеномное исследование образцов кала пациентов с язвенным колитом ($n = 18$) и контрольной группы здоровых добровольцев ($n = 47$) с использованием метода 16s-секвенирования бактериальной рРНК.

Результаты. У пациентов с язвенным колитом выявлено снижение индекса Шеннона, что отражает неоднородное распределение таксонов в кишечной популяции по сравнению со здоровыми добровольцами. Было выявлено изменение долей основных филотипов: снижение доли *Actinobacteria* и *Firmicutes* при повышении представленности *Proteobacteria* и *Bacteroidota*. В группе пациентов с язвенным колитом отмечается повы-

шение доли протеолитических бактерий, бактерий — продуцентов индола, индол-уксусной кислоты, фенола, желчных кислот, полиаминов, ГАМК (отражающих интенсивную деградацию белков и аминокислот) и муцин-деградирующих бактерий. Доля сахаролитических бактерий и продуцентов бутирата у пациентов с язвенным колитом, наоборот, снижена.

Выводы. У пациентов с язвенным колитом наблюдается дисбаланс состава кишечной микробиоты с повышением представленности бактерий, участвующих в метаболизме белков и аминокислот, и снижением доли сахаролитических бактерий, в том числе синтезирующих бутират.

Ключевые слова: кишечный микробиом, язвенный колит, метаболиты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (Проект № FZSM-2023-0011).

Для цитирования: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Булыгина Е.А., Фарзалиев Р.Х., Мартянова А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р., Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р., Габдулхакова А.Г. Анализ метаболического потенциала кишечного микробиома у пациентов с язвенным колитом в Республике Татарстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):83–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-83-95>

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are complex immune-mediated inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (GIT) evolved as a result of interplay of genetic susceptibility, environmental factors, and gut microbiota dysbiosis. UC specifically features chronic inflammation of the colonic mucosa, invariably involving the rectum; inflammation is typically confined to the mucosa and diffuse in nature [1]. Despite numerous metagenomic studies characterizing microbiota dysbiosis in IBD patients, the precise pathogenetic mechanisms linking gut microbiota alterations, mucosal inflammation, and increased intestinal permeability remain incompletely understood [2].

Microorganisms, particularly pathogenic and opportunistic species, can produce molecules that trigger intestinal mucosal inflammation. In contrast, commensal bacteria synthesize anti-inflammatory and regulatory compounds essential for maintaining gut homeostasis. Key metabolites include short-chain fatty acids (SCFAs), vitamins, tryptophan derivatives, bile acids, polyamines, neurotransmitter precursors (such as amino acid derivatives), and others.

SCFAs serve as an energy source for colonocytes; they activate local and systemic immunity, regulate ion exchange, promote intestinal mucosal cell growth and renewal, modulate epithelial cell proliferation and differentiation, influence intestinal motility,

exert antibacterial effects, act as substrates for lipogenesis and gluconeogenesis, maintain microbial balance, and — most notably — strengthen the intestinal barrier function [3, 4]. Studies show that the mucosa and feces of patients with IBD harbor fewer bacteria capable of fermenting complex polysaccharides and cellulose to produce SCFAs compared to healthy individuals [5].

Certain intestinal bacteria enzymatically convert primary bile acids into secondary bile acids, which regulate key physiological processes, including glucose homeostasis and intestinal peristalsis [6].

Polyamines produced by the intestinal microbiota promote mucosal regeneration and enhance barrier function. Conversely, reduced polyamine levels — due to inhibition of ornithine decarboxylase or adenosylmethionine decarboxylase — compromise epithelial integrity and increase intestinal permeability. Excess polyamines, however, disrupt cellular metabolism and exert cytotoxic effects on intestinal epithelial cells [7].

Tryptophan metabolism plays a key role in “gut — brain” axis mechanisms. Gut bacteria convert up to 90 % of dietary tryptophan into kynurenine [8], while the remainder is metabolized into serotonin and indole derivatives. Notably, alterations in tryptophan metabolism correlate with IBD severity. [8].

The gut microbiota also produces phenols — fermentation products of tryptophan and tyrosine — that exhibit cytotoxicity and

may increase intestinal wall permeability [9]. Gamma-aminobutyric acid (GABA), synthesized by various commensal gut bacteria, can influence IBD severity; in experimental colitis models, GABA heightened susceptibility to epithelial damage and inflammation [10]. In IBD, mucin-degrading and saccharolytic bacteria warrant further scrutiny due to their impact on mucosal permeability.

Analysis of taxonomic units and bacterial functions revealed correlations between the metagenome and metabolome, indicating that metagenomic composition can reliably predict microbial metabolite profiles [11]

The aim of this study was to characterize the gut microbiota in patients with ulcerative colitis (UC), focusing on its capacity to produce functionally important metabolites.

Materials and methods

This study included 18 patients with ulcerative colitis (UC; 10 women, 8 men; aged 29–65 years; mean age — 45.1 ± 12.1 years), comprising 11 with left-sided colitis and 7 with total colonic involvement, alongside 47 healthy volunteers (23 women, 24 men; aged 23–68 years; mean age — 43.7 ± 12.8 years; healthy controls, HC). UC activity was evaluated using the Mayo score: mild in 10 patients and moderate in 8 at enrollment. Disease duration ranged from newly diagnosed ($n = 5$) to 8 years; 12 patients were on 5-aminosalicylic acid, and 6 were receiving corticosteroids per clinical guidelines.

The control group consisted of age- and sex-matched healthy volunteers without chronic internal diseases or conditions likely to alter gut microbiota composition, confirmed by clinical examination, laboratory tests, and instrumental assessments. Exclusion criteria for controls were:

- use of any of the following within 3 months prior to enrollment: antiprotozoal agents, probiotics, prebiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressants, cytostatics, or glucocorticosteroids; or antibiotics within 6 months prior to enrollment;
- evidence of or treatment for *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) or other intestinal infections within 3 months prior to enrollment;

- pregnancy or breastfeeding;
- the presence of concomitant diseases that can lead to significant changes in the intestinal microbiota, such as IBD, cancer, and others;
- active or recent infectious/parasitic diseases, including HIV, viral hepatitis, or tuberculosis;
- diarrhea (> 3 stools/day for ≥ 3 consecutive days in the past month) or severe flatulence;
- family history of intestinal disease (e.g., IBD, cancer, intestinal amyloidosis);
- major surgery within 3 months prior to enrollment;
- alcohol and substance abuse.

All participants provided written informed consent. The study was approved by the KFU Ethics Committee (Protocol No. 27, December 28, 2020). Genomic DNA was extracted from stool samples using the MP FastDNA™ SPIN Kit (MP Biomedicals, USA) according to the manufacturer's protocol. The V3–V4 regions of the 16S rRNA gene were amplified and sequenced using Illumina NextSeq 500 (USA).

Bioinformatic analysis of reads was performed in QIIME2 using the SILVA 138 database as reference. For each sample, we calculated the total proportion of bacteria inherently capable of synthesizing or modifying the analyzed metabolites. Bacterial groups responsible for metabolite production were compiled previously from MEDLINE, Scopus, PubMed, and KEGG databases and are presented in the Table.

Statistical analysis employed one-way ANOVA in GraphPad Prism 8; differences were considered significant at $p \leq 0.05$.

Results and discussion

General characteristics of the intestinal microbiota in UC patients

UC patients exhibited a mean of 91 operational taxonomic units (OTUs; median — 92) vs. 85 (median — 87) in healthy controls (HC). The Shannon index was lower in UC patients (4.7 vs. 5.5), indicating reduced species diversity and evenness despite comparable OTU richness (Fig. 1A, B).

Metagenomic analysis revealed increased *Proteobacteria* and decreased *Actinobacteria*

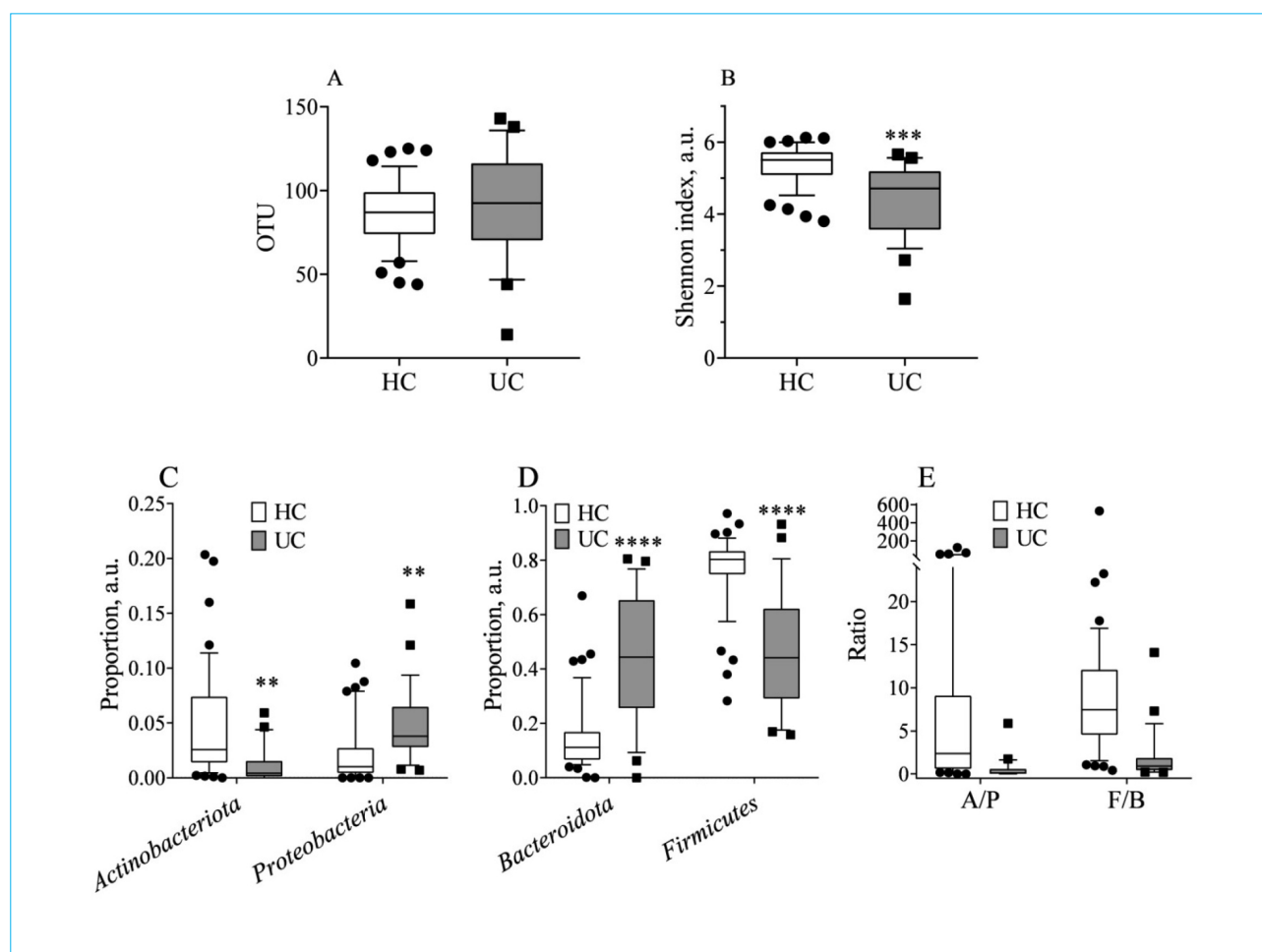


Figure 1. Comparative characteristics of microbiome parameters in patients with ulcerative colitis (UC) and healthy controls (HC): A — Number of operational taxonomic units (OUT) identified in the intestinal microbiome of patients with UC and HC; B — Shannon index; C — proportion of *Actinobacteria* and *Proteobacteria*, D — of *Firmicutes* and *Bacteroidota* phylotypes, E — their ratio in the stool samples; *** $p \leq 0.005$; **** $p \leq 0.0001$

in UC patients compared to healthy controls (Fig. 1C, D). UC patients also exhibited reduced *Firmicutes* and elevated *Bacteroidota* proportions (Fig. 1D, E).

The *Proteobacteria* phylum includes opportunistic pathogens such as *Escherichia*, *Enterobacter*, and *Klebsiella*, which can trigger infection and inflammation during intestinal dysbiosis. The pro-inflammatory potential of Gram-negative bacteria stems from lipopolysaccharide (LPS) production; LPS from *Proteobacteria* exhibits greater pro-inflammatory activity than that from *Bacteroidota* [13, 14].

Increased abundance of *Proteobacteria* — a hallmark of IBD [15], — features adhesive-invasive *Escherichia coli* as prominent representatives associated with UC and

Crohn's disease. *Firmicutes* bacteria synthesize diverse metabolites, including butyrate, and facilitate free fatty acid transport to intestinal epithelial cells [16].

SCFA-producing intestinal bacteria

We quantified the proportion of SCFA-producing bacteria in stool samples from both groups. UC patients showed a significant reduction in butyrate producers (Fig. 2A), but elevated proportions of acetate- and propionate-producing bacteria (Fig. 2B, C).

The relationship between SCFA-producing bacteria abundance and fecal SCFA levels remains debated. While some studies highlight the role of the “plasmidome” in metabolite synthesis [17], others demonstrate direct correlations between SCFA-producer abundance and fecal SCFA concentrations [18, 19]. Butyrate

deficiency due to reduced producer abundance may increase mucosal permeability, promote pathogen translocation, and sustain IBD-associated systemic inflammation [20]. Besides, decreased butyrate producers correlate with reduced methanogens in IBD; these utilize fermentation-derived hydrogen and carbon dioxide to produce methane, thereby reducing intestinal gas volume [16].

In our study, methanogenic bacteria were less prevalent in UC patients than in healthy controls (16 % vs. 36 % of samples). Among samples testing positive, median abundance was higher in UC patients compared to HC (0.0041 vs. 0.0018; $p = 0.02$, correspondingly).

UC patients exhibited elevated proportions of acetate- and propionate-producing bacteria (Fig. 2B, 2C), potentially increasing intestinal SCFA levels. However, some prior studies reported reduced abundance of these producers in UC [21]. Such variability might reflect population-specific dietary habits or our limited sample size ($n = 18$).

Tryptophan-metabolizing bacteria

Tryptophan metabolites exert diverse effects on human physiology. UC patients showed increased proportions of bacteria producing key derivatives, including indole and indole-3-acetic acid (Fig. 3A, B).

Phenols, the most cytotoxic tryptophan metabolites [22], may accumulate due to increased tryptophan-metabolizing bacteria, potentially exacerbating disease progression. However, we observed no significant increase in phenol-producing bacteria in UC patients compared to healthy controls (Fig. 3C).

Bile acid-modifying bacteria

Like tryptophan metabolites, modified bile acids regulate intestinal microbiota composition and modulate the activity of the immune and nervous systems (enteric and central) [23, 24]. Bile acids cross the blood-brain barrier; moreover, elevated circulating levels enhanced its permeability in animal models [25].

We quantified the proportion of bacteria involved in primary bile acid deconjugation, oxidation, epimerization, 7-dehydroxylation, esterification, and desulfatation (key metabolizers listed in the Table). UC patients exhibited a significantly higher total proportion of bile acid-metabolizing bacteria compared to healthy controls (Fig. 4A).

Reports on primary and secondary bile acid levels in the gut of UC patients remain inconsistent [26]. Altered bile acid metabolism can disrupt mucosal immunity and epithelial barrier function, sustaining inflammation and IBD complications [27]. Conversely, secondary bile acids like ursodeoxycholic acid

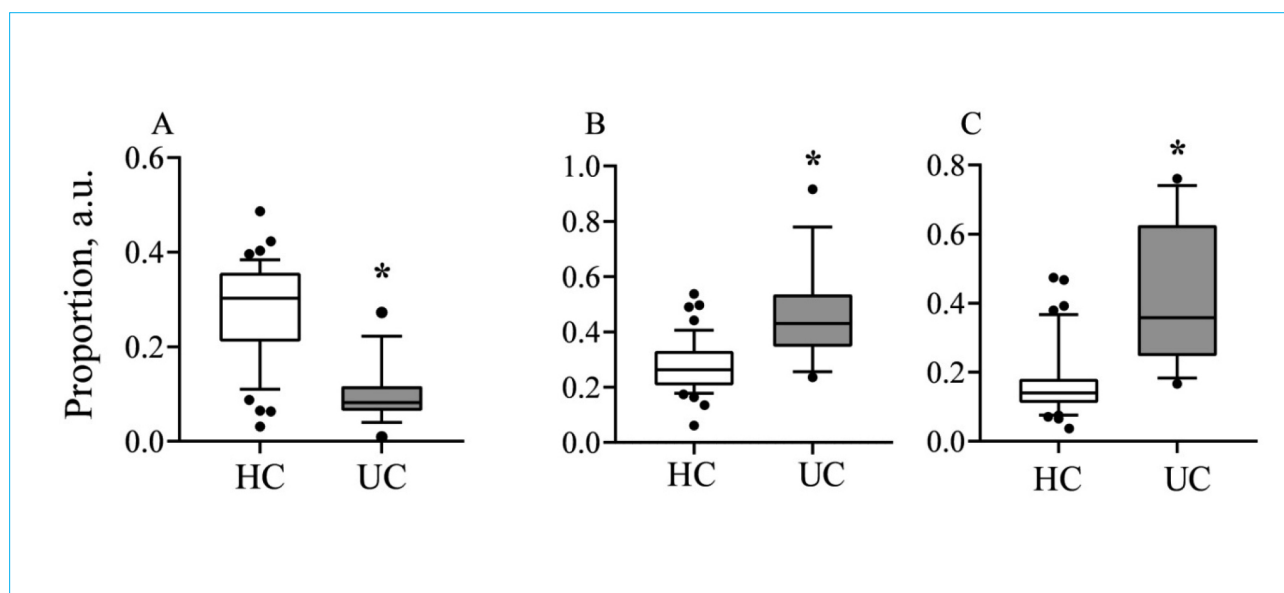


Figure 2. Total proportion of short-chain fatty acid-producing bacteria in stool samples from UC patients and healthy volunteers (HC): A — butyrate-producing bacteria; B — acetate-producing bacteria; C — propionate-producing bacteria; median values and 10th and 90th percentiles are indicated; * differences are statistically significant, $p < 0.05$

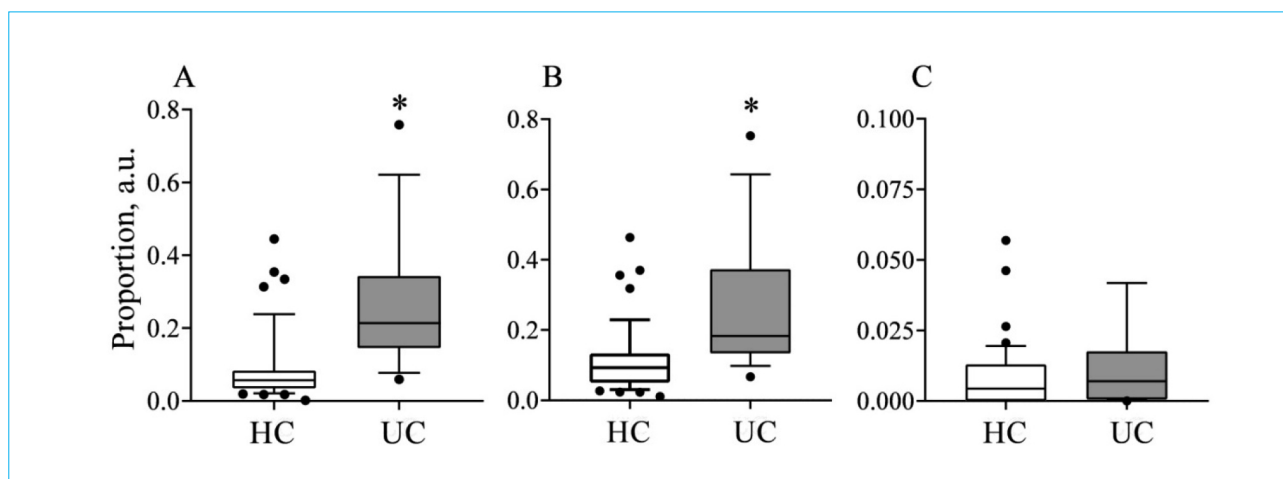


Figure 3. Total proportion of bacteria involved in tryptophan metabolism: A — indole-producing bacteria; B — indoleacetic acid-producing bacteria; C — phenol-producing bacteria; median values and 10th and 90th percentiles are indicated; * $p < 0.05$

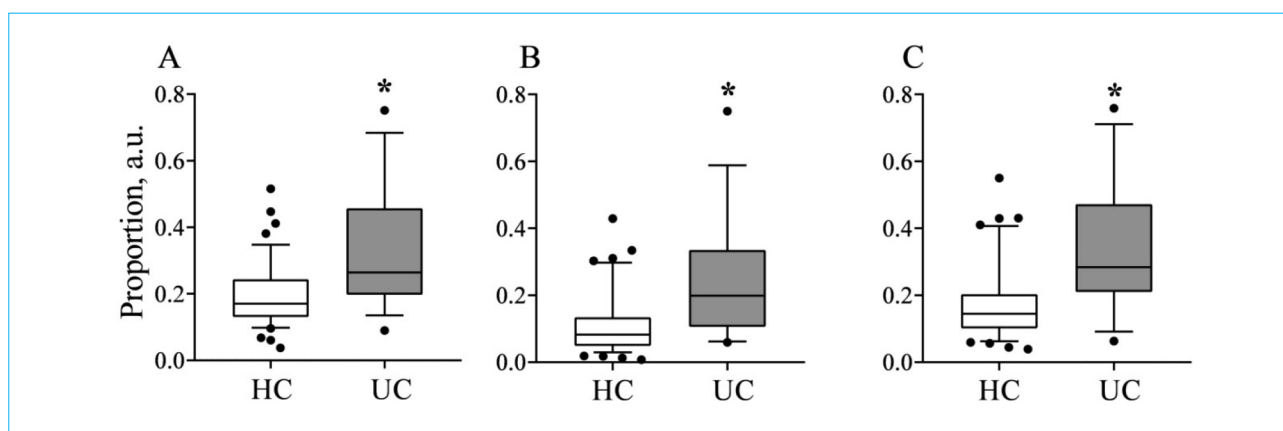


Figure 4. Total proportions of bacteria identified in samples from patients with UC and healthy controls (HC): A — bacteria metabolizing bile acids; B — bacteria producing polyamines; C — bacteria producing gamma-aminobutyric acid; median values and 10th and 90th percentiles are indicated; * $p < 0.05$

reduce colorectal cancer risk in UC [2]. Thus, to understand the mechanisms of the influence of bile acids on the development of inflammation, a detailed analysis of the level of secondary bile acids and the representation of bacteria responsible for their synthesis in samples from patients with IBD is necessary.

Polyamine-producing bacteria

Polyamines produced by human gut bacteria exert beneficial effects, including lifespan extension, mucosal repair, and improved cognitive function [7, 28]. However, elevated plasma polyamines characterize neurodegenerative diseases and malignancies [29]. In

healthy individuals, dietary components and intestinal microbiota serve as primary polyamine sources. Gut-derived polyamines regulate colonic epithelial cell proliferation [30, 31]. Eukaryotic cells also synthesize polyamines: infections and damage to endothelial cells lead to amino oxidase-dependent release of free polyamines and activation of oxidative catabolic pathways and can be a source of additional polyamines [32].

Data on inter-microbial polyamine synthesis in the human gut remain limited; gut bacteria serve as both producers and consumers of polyamines [33]. Bacterial polyamine

catabolism generates cytotoxic peroxides and aldehyde, which have cytotoxic effects; polyamines also non-specifically bind DNA (thereby regulating its methylation) and RNA [34–36]. In inflammation models, commensal *Bacteroides fragilis* secretes a toxin that upregulates epithelial spermine oxidase, increasing reactive oxygen species. In our study, *B. fragilis* abundance was threefold higher in UC patients (0.00187 ± 0.00440) than in healthy controls (0.00063 ± 0.00200).

Key polyamine-synthesizing microorganisms are listed in the Table. UC patients exhibited a significantly higher proportion of polyamine-producing bacteria (Fig. 4B). Intestinal inflammation and elevated polyamine-producer abundance may contribute to polyamine excess. Regardless of origin – bacterial synthesis or release from damaged eukaryotic cells – polyamines exert cytotoxic effects on mucosal epithelial cells, perpetuating pathological cycles [38]. Current literature cannot definitively identify the primary polyamine source which acts as the initial trigger. Moreover, it is assumed that it is not the polyamines themselves that have a cytotoxic effect, but rather their derivatives, especially in combination with existing inflammation [39].

GABA-producing bacteria

UC patients exhibited a significantly higher proportion of GABA-producing bacteria (Fig. 4C). These bacteria synthesize GABA from L-glutamic acid via enzyme glutamate decarboxylase [40]. GABA's role in intestinal inflammation remains controversial; it modulates gastrointestinal motility, intestinal juice secretion, visceral sensitivity, barrier function, and inflammation [41]. While *Bifidobacterium adolescentis* strain 4–2 (isolated from healthy human gut) produces up to 415 mM GABA *in vitro*, its net effect on inflammation is unclear [43]. X. Ma et al. demonstrated GABA's pro-inflammatory role in UC [44], inhibiting epithelial proliferation, promoting apoptosis, suppressing tight junction proteins and mucin secretion in experimental colitis model. In IBD models, GABAA receptor activation disrupts barrier integrity, facilitating bacterial invasion and mucosal damage [43, 44]. Thus, an increase in the

number of GABA-producing bacteria in patients with UC may have an adverse effect on intestinal function and requires further study.

Mucin-degrading bacteria

Excessive mucin degradation compromises mucosal layer integrity, enabling bacterial and antigenic penetration into epithelial and gut-associated lymphoid tissues, thereby triggering or exacerbating inflammation. UC patients exhibited a significantly higher proportion of mucin-degrading bacteria (Fig. 5A).

Elevated mucin-degraders in UC may increase mucosal permeability, potentially correlating with inflammatory activity or progression [46, 47].

Saccharolytic bacteria

Saccharolytic bacteria utilize carbohydrate-active enzymes (CAZymes) – primarily glycoside hydrolases and polysaccharide lyases – to cleave glycosidic bonds [48]. *Bacteroidota* encode the most CAZymes (e.g., *B. thetaiotaomicron* possesses > 261 genes of glycoside hydrolases and polysaccharide lyases), including sulfatases essential for fermentation of sulfated polysaccharides like mucin and mucus glycosaminoglycans [48]. This enables them to break down a wide range of dietary and host-derived polysaccharides. *Firmicutes* and *Actinobacteria* preferentially target plant polysaccharides [48]. Polysaccharide fermentation yields SCFAs (acetate, propionate, butyrate), gases (CO_2 , CH_4 , H_2), lactate, formate, ethanol, and heat, with SCFA levels/ratios proportional to dietary indigestible polysaccharide intake [49].

UC patients exhibited a significantly reduced proportion of major saccharolytic bacteria compared to healthy controls (Fig. 5B). This aligns with decreased butyrate-producers (Fig. 2A), a saccharolytic subgroup.

Proteolytic bacteria

Intestinal bacterial protease activity increases in UC, contributing to inflammation even pre-symptomatically in at-risk patients [50, 51]. This allows to consider the fecal proteolytic activity as a non-invasive inflammation biomarker and potential indicator for protease inhibitor therapy [52]. We revealed an increase in the proportion of proteolytic bacteria in our group of patients with UC (Fig. 5C).

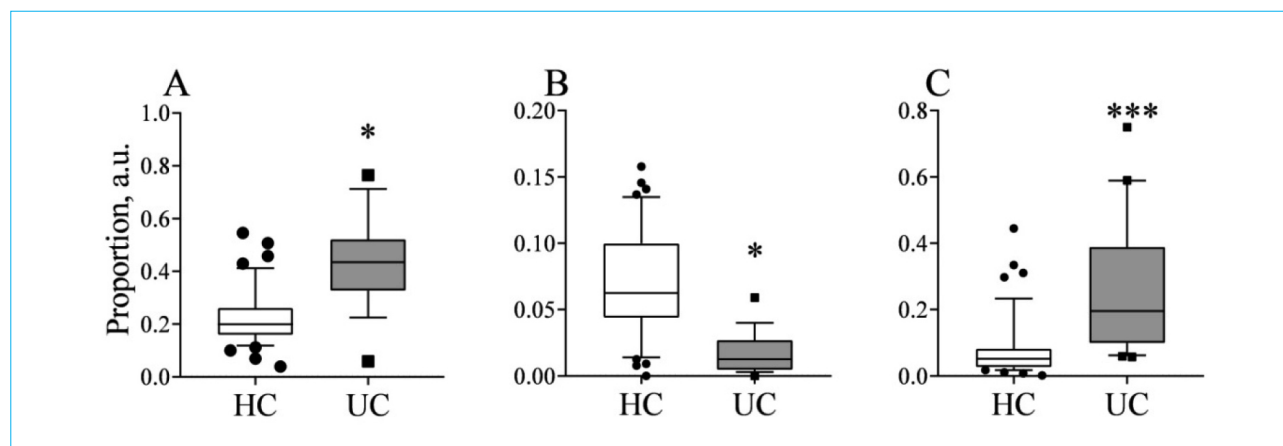


Figure 5. Proportional changes of mucin-degrading (A), saccharolytic (B), and proteolytic (C) bacteria in patients with ulcerative colitis (UC) and healthy controls (HC); data are presented as boxplots with median values and 10th and 90th percentiles; * $p < 0.05$, *** $p \leq 0.001$

Conclusion

The interplay between gut microbiome dysbiosis, bacterial metabolites, mucosal permeability, and intestinal inflammation remains a key research challenge [53–56]. UC patients exhibited elevated proportions of: 1) proteolytic bacteria, 2) indole-producers, 3) indole-3-acetic acid-producers, 4) phenol-producers, 5) polyamine-producers, 6) GABA-producers, 7) bile acid-metabolizers, and 8) mucin-degraders. These shifts suggest active protein substrate degradation. Conversely, saccharolytic and butyrate-producing bacteria were reduced. Similar metabolic reprogramming — increased amino acid/lipid metabolism, decreased carbohydrate/nucleotide pathways — was observed in inflamed colonic biopsies [57]. Recent studies have cast doubt on the notion that the intestinal microbial composition is identical

in patients with the total/left-sided forms of the disease. A 2025 study showed that the *Firmicutes* community is closely associated with distal colitis, while *Lactobacillus* spp. are associated with extensive forms (pancolitis and total colitis). The *E. coli* community, on the contrary, is equally elevated in all forms [58]. Total colitis showed pronounced *Faecalibacterium prausnitzii* and *Roseburia* depletion, correlating with inflamed mucosal area [59]. Therapy, particularly glucocorticosteroids, not only suppresses inflammation but actively reprograms the microbiome [60, 61]. Low microbial diversity and high *Bacteroides* during remission predict relapse risk [62]. Comprehensive multi-omics studies (metagenomic, metabolomic, metatranscriptomic) — accounting for therapy, colitis extent, and sampling site — are needed to elucidate these dynamics.

Table. Operational taxonomic units of bacteria responsible for the metabolism or synthesis of functionally important compounds (compiled based on literature data mentioned in the text of the article and the KEGG database) [12]

Metabolite	Producing bacteria
Butyrate	<i>Ruminococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Eubacterium oxidoreducens</i> , <i>Eubacterium ventriosum</i> , <i>Eubacterium xylanophilum</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> . In the case of butyrate synthesis from proteins/amino acids, the following bacteria are important: <i>Intestinimonas</i> AF211, <i>Clostridium limosum</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Acidaminococcus fermentans</i> , <i>Clostridium sporosphaeroides</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> и <i>Clostridioides difficile</i>
Acetate	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Dorea</i> , <i>Blautia</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Eubacterium</i> , <i>Eubacterium oxidoreducens</i> , <i>Rikenellaceae</i> RC9, <i>Eubacterium fissicatena</i> group, <i>Peptostreptococcus</i>
Propionate	<i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Anaeroplasm</i> , <i>Cloacibacillus</i> , <i>Rikenella</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Rikenellaceae</i> RC9, <i>Coproccoccus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Anaerovibrio</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Blautia</i> , <i>Anaerostipes</i>
Indole	<i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium</i>
Indole-3-acetic acid	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Paracolibacterium coliforme</i> , <i>Achromobacter liquefaciens</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
Skatol	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Serotonin	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> (F18595), <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Escherichia coli</i> K-12, <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Hafnia alvei</i>
Kynurenine	<i>Bifidobacterium infantis</i>
Tryptamine	<i>Clostridium</i> (to a large extent <i>Clostridium sporogenes</i>), <i>Ruminococcus</i> (to a large extent <i>Ruminococcus gnavus</i>), <i>Blautia</i> , <i>Lactobacillus</i>
Phenols	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Bile acids	<i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i>
Polyamines	<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus vaginalis</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i>
Gamma-aminobutyric acid	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Ruminococcus</i>
Mucin-degrading bacteria	<i>Akkermansia</i> , <i>Victivallales</i> , <i>Actinomadura</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptacidiphilus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Fermentomonas</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Phocaeicola</i> , <i>Abiotrophia</i> , <i>Blautia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Paenibacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Viridibacillus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Mixta</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i>
Saccharolytic bacteria	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Slackia</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotellaceae</i> ; Archaeal genus <i>Methanococcus</i> , <i>Saccharolytic</i> genera <i>Bacteroides</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Colinsella</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Brenneria</i>
Proteolytic bacteria	<i>Desulfovibrionaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>

References / Литература

1. Язвенный колит: клинические рекомендации. 2024. [Ulcerative colitis: Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/язвенный-колит-кп-рф-2024/18016>
2. Thomas J.P., Modos D., Rushbrook S.M., Powell N., Korcsmaros T. The emerging role of bile acids in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2022;13:829525. DOI: 10.3389/fimmu.2022.829525
3. Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: Key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol.* 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014
4. Shin Y., Han S., Kwon J., Ju S., Choi T.G., Kang I., et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2023;15(20):4466. DOI: 10.3390/nu15204466
5. Dąbek-Drobny A., Kaczmarczyk O., Woźniakiewicz M., Paśko P., Dobrowolska-Iwanek J., Woźniakiewicz A., et al. Association between fecal short-chain fatty acid levels, diet, and body mass index in patients with inflammatory bowel disease. *Biology (Basel).* 2022;11(1):108. DOI: 10.3390/biology11010108
6. Sinha S.R., Haileselassie Y., Nguyen L.P., Tropini C., Wang M., Becker L.S., et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):659–70.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.021
7. Rao J.N., Xiao L., Wang J.Y. Polyamines in gut epithelial renewal and barrier function. *Physiology (Bethesda).* 2020;35(5):328–37. DOI: 10.1152/physiol.00011.2020
8. Chen L.M., Bao C.H., Wu Y., Liang S.H., Wang D., Wu L.Y., et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: A link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):135. DOI: 10.1186/s12974-021-02175-2
9. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: The potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res.* 2012;11(12):5573–85. DOI: 10.1021/pr300637d
10. Dann S., Kelly H., Suarez D., Hoppe D., Banks M., Peniche A. Luminal-GABA promotes inflammation in mouse models of colitis (MUC5P. 756). *J Immunol.* 2015;194(1_Supplement):138.14. DOI: 10.4049/jimmunol.194.Supp.138.14
11. McHardy I.H., Goudarzi M., Tong M., Ruegger P.M., Schwager E., Weger J.R., et al. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. *Microbiome.* 2013;1(1):17. DOI: 10.1186/2049-2618-1-17
12. Tambovtseva R.S., Arslan L.A., Grigoryeva T.A., Abdulkhakov S.R., Doludin Y.V., Stoma I.O., et al. Narrative review on bacteria-derived metabolites in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Clin Microbiol Rev.* 2025;38(3):e0021024. DOI: 10.1128/cmr.00210-24
13. Korpela K. Diet, microbiota, and metabolic health: Trade-off between saccharolytic and proteolytic fermentation. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018;9:65–84. DOI: 10.1146/annurev-food-030117-012830
14. Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M., et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell.* 2016;165(4):842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007
15. Rizzatti G., Lopetuso L.R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A. Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9351507. DOI: 10.1155/2017/9351507
16. Singh V., Lee G., Son H., Koh H., Kim E.S., Unno T., et al. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol.* 2022;13:1103836. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1103836
17. Stockdale S.R., Harrington R.S., Shkoporov A.N., Khokhlova E.V., Daly K.M., McDonnell S.A., et al. Metagenomic assembled plasmids of the human microbiome vary across disease cohorts. *Sci Rep.* 2022;12(1):9212. DOI: 10.1038/s41598-022-13313-y
18. Reichardt N., Vollmer M., Holtrop G., Farquharson F.M., Wefers D., Bunzel M., et al. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J.* 2018;12(2):610–22. DOI: 10.1038/ismej.2017.196
19. Shahab R.L., Brethauer S., Davey M.P., Smith A.G., Vignolini S., Luterbacher J.S., et al. A heterogeneous microbial consortium producing short-chain fatty acids from lignocellulose. *Science.* 2020;369(6507):eabb1214. DOI: 10.1126/science.abb1214
20. Liu H., Wang J., He T., Becker S., Zhang G., Li D., et al. Butyrate: A double-edged sword for health? *Adv Nutr.* 2018;9(1):21–9. DOI: 10.1093/advances/nmx009
21. Medina J.M.L., Fernández-López R., Crespo J., Cruz F. Propionate fermentative genes of the gut microbiome decrease in inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2021;10(10):2176. DOI: 10.3390/jcm10102176
22. Pedersen G., Brynskov J., Saermark T. Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):74–9. DOI: 10.1080/003655202753387392
23. Шульпекова Ю.О., Ткаченко П.Е., Широкова Е.Н., Дамулин И.В. Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):7–15. [Shulpekova Yu.O., Tkachenko P.E., Shirokova E.N., Damulin I.V. Bile acids and their value for central nervous system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):7–15. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15
24. Mertens K.L., Kalsbeek A., Soeters M.R., Eggink H.M. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci.* 2017;11:617. DOI: 10.3389/fnins.2017.00617
25. Quinn M., McMillin M., Galindo C., Frampton G., Pae H.Y., DeMorrow S. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis.* 2014;46(6):527–34. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.159
26. Bai S.H., Chandnani A., Cao S. Bile acids in inflammatory bowel disease: From pathophysiology to treatment. *Biomedicines.* 2024;12(12):2910. DOI: 10.3390/biomedicines12122910
27. Liu L., Yang M., Dong W., Liu T., Song X., Gu Y., et al. Gut dysbiosis and abnormal bile acid metabolism in colitis-associated cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;2021:6645970. DOI: 10.1155/2021/6645970
28. Arthur R., Jamwal S., Kumar P. A review on polyamines as promising next-generation neuroprotective and anti-aging therapy. *Eur J Pharmacol.* 2024;978:176804. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176804
29. Xuan M., Gu X., Li J., Huang D., Xue C., He Y. Polyamines: Their significance for maintaining health and contributing to diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):348. DOI: 10.1186/s12964-023-01373-0
30. Nakamura A., Matsumoto M. Role of polyamines in intestinal mucosal barrier function. *Semin Immunopathol.* 2025;47(1):9. DOI: 10.1007/s00281-024-01035-4
31. Xing P.Y., Pettersson S., Kundu P. Microbial metabolites and intestinal stem cells tune intestinal homeostasis. *Proteomics.* 2020;20(5–6):e1800419. DOI: 10.1002/pmic.201800419
32. Pegg A.E. Toxicity of polyamines and their metabolic products. *Chemical research in toxicology.* 2013;26(12):1782–800. DOI: 10.1021/tx400316s
33. Krysenko S., Wohlleben W. Polyamine and ethanolamine metabolism in bacteria as an important component of nitrogen assimilation for survival and pathogenicity. *Med Sci (Basel).* 2022;10(3):40. DOI: 10.3390/medsci10030040
34. Sebela M., Raskova M. Polyamine-derived aminoaldehydes and acrolein: Cytotoxicity, reactivity and ana-

- lysis of the induced protein modifications. *Molecules*. 2023;28(21):7429. DOI: 10.3390/molecules28217429
35. Kabir A., Suresh Kumar G. Binding of the biogenic polyamines to deoxyribonucleic acids of varying base composition: Base specificity and the associated energetics of the interaction. *PLoS One*. 2013;8(7):e70510. DOI: 10.1371/journal.pone.0070510
 36. Katz A.M., Tolokh I.S., Pabit S.A., Baker N., Onufriev A.V., Pollack L. Spermine condenses DNA, but not RNA duplexes. *Biophys J*. 2017;112(1):22–30. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.11.018
 37. Goodwin A.C., Destefano Shields C.E., Wu S., Huso D.L., Wu X., Murray-Stewart T.R., et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(37):15354–9. DOI: 10.1073/pnas.1010203108
 38. Rhee H.J., Kim E.J., Lee J.K. Physiological polyamines: Simple primordial stress molecules. *J Cel Mol Med*. 2007;11(4):685–703. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00077.x
 39. Babbar N., Gerner E.W. Targeting polyamines and inflammation for cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:49–64. DOI: 10.1007/978-3-642-10858-7_4
 40. Cui Y., Miao K., Niyaphorn S., Qu X. Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):995. DOI: 10.3390/ijms21030995
 41. Auteri M., Zizzo M.G., Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: From motility to inflammation. *Pharmacol Res*. 2015;93:11–21. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.12.001
 42. Altaib H., Kozakai T., Badr Y., Nakao H., El-Nouby M.A., Yanase E., et al. Cell factory for γ -aminobutyric acid (GABA) production using *Bifidobacterium adolescentis*. *Microb Cell Fact*. 2022;21(1):33. DOI: 10.1186/s12934-021-01729-6
 43. Zhang H., Wang Y., Gao F., Liu R., Chen W., Zhao X., et al. GABA increases susceptibility to DSS-induced colitis in mice. *J Funct Foods*. 2022;99:105339. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105339
 44. Ma X., Sun Q., Sun X., Chen D., Wei C., Yu X., et al. Activation of GABAA receptors in colon epithelium exacerbates acute colitis. *Front Immunol*. 2018;9:987. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00987
 45. Pan M., Barua N., Ip M. Mucin-degrading gut commensals isolated from healthy faecal donor suppress intestinal epithelial inflammation and regulate tight junction barrier function. *Front Immunol*. 2022;13:1021094. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1021094
 46. Guagliano G., Boeri L., Merli M., Yan H., Vangosa F.B., Visai L., et al. The hidden piece in inflammatory bowel diseases: The significance of intestinal mucus in mediating the bacteria-cells crosstalk. *Mater Today Bio*. 2025;33:101937. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101937
 47. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260
 48. Gan L., Wang J., Guo Y. Polysaccharides influence human health via microbiota-dependent and-independent pathways. *Front Nutr*. 2022;9:1030063. DOI: 10.3389/fnut.2022.1030063
 49. Ahmadi S., Mainali R., Nagpal R., Sheikh-Zeinoddin M., Soleimanian-Zad S., Wang S., et al. Dietary polysaccharides in the amelioration of gut microbiome dysbiosis and metabolic diseases. *Obes Control Ther*. 2017;4(3):10.15226/2374-8354/4/2/00140. DOI: 10.15226/2374-8354/4/2/00140
 50. Hou J.J., Ding L., Yang T., Yang Y.F., Jin Y.P., Zhang X.P., et al. The proteolytic activity in inflammatory bowel disease: Insight from gut microbiota. *Microb Pathog*. 2024;188:106560. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106560
 51. Rondeau L.E., Da Luz B.B., Santiago A., Bermudez-Brito M., Hann A., De Palma G., et al. Proteolytic bacteria expansion during colitis amplifies inflammation through cleavage of the external domain of PAR2. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2387857. DOI: 10.1080/19490976.2024.2387857
 52. Galipeau H.J., Caminero A., Turpin W., Bermudez-Brito M., Santiago A., Libertucci J., et al. Novel fecal biomarkers that precede clinical diagnosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1532–45. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.004
 53. Rahman S., O'Connor A.L., Becker S.L., Patel R.K., Martindale R.G., Tsikitis V.L. Gut microbial metabolites and its impact on human health. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(4):360–8. DOI: 10.20524/aog.2023.0809
 54. Oliphant K., Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91. DOI: 10.1186/s40168-019-0704-8
 55. Shen Z.H., Zhu C.X., Quan Y.S., Yang Z.Y., Wu S., Luo W.W., et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):5–14. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.5
 56. Ren K., Yong C., Jin Y., Rong S., Xue K., Cao B., et al. Unraveling the microbial mysteries: Gut microbiota's role in ulcerative colitis. *Front Nutr*. 2025;12:1519974. DOI: 10.3389/fnut.2025.1519974
 57. Davenport M., Poles J., Leung J.M., Wolff M.J., Abidi W.M., Ullman T., et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):723–31. DOI: 10.1097/MIB.000000000000011
 58. Ahmadi A., Shokohizadeh L., Sheikhesmaili F., Mirzaei M.K., Mohammadi A., Nikkhoo B., et al. Gut microbiomes and treatment-resistant ulcerative colitis: A case-control study using qPCR. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):254. DOI: 10.1186/s12866-025-03963-z
 59. Basha O.M., Hafez R.A., Salem S.M., Anis R.H., Hanafy A.S. Impact of gut microbiome alteration in ulcerative colitis patients on disease severity and outcome. *Clin Exp Med*. 2023;23(5):1763–72. DOI: 10.1007/s10238-022-00917-x
 60. Su X., Tian Z., Fang Y., Zhou S., Ma S. Effects of high-dose glucocorticoids on gut microbiota in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Microbiol Spectr*. 2025;13(6):e0246724. DOI: 10.1128/spectrum.02467-24
 61. Blesl A., Wurm P., Waschina S., Grochenig H.P., Novacek G., Primas C., et al. Prediction of response to systemic corticosteroids in active UC by microbial composition — A prospective multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(1):9–19. DOI: 10.1093/ibd/izad126
 62. Nishihara Y., Ogino H., Tanaka M., Ihara E., Fukaura K., Nishioka K., et al. Mucosa-associated gut microbiota reflects clinical course of ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):13743. DOI: 10.1038/s41598-021-92870-0

Information about the authors

Leysan A. Arslan — Researcher, Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: leysanmingazova.96@mail.ru; 420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>

Сведения об авторах

Арслан Лейсан Айдаровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: leysanmingazova.96@mail.ru; 420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>

Regina S. Tambovtseva — Junior Researcher, Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: rustyamova.regina@mail.ru;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-8849>

Eugenia A. Boulygina — Researcher, Research Laboratory of Genetics Microorganisms, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: boulygina@gmail.com;

420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3458-1176>

Ramil K. Farzaleev — Software Engineer, Medical Unit, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: ramil.farzaleev@gmail.com;

420012, Kazan, Volkova str., 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7279>

Alla G. Martyanova — Laboratory Assistant, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: mart.alla.gen@gmail.com;

420012, Kazan, Volkova str., 18.

Tatiana V. Grigoryeva — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Leading Researcher, Research Laboratory of Genetics Microorganisms, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: tatabio@inbox.ru;

420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;

420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Albert A. Rizvanov — Cand. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher at the OpenLab Gene and Cell Technologies Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Tatarstan Academy of Sciences, Division of Medical and Biological Sciences.

Contact information: rizvanov@gmail.com;

420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Regina R. Miftakhova — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Leading Researcher of the Research Laboratory of Translational Oncology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.

Contact information: regina.miftakhova@gmail.com;

420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>

Тамбовцева Регина Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: rustyamova.regina@mail.ru;

420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-8849>

Булыгина Евгения Александровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: boulygina@gmail.com;

420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3458-1176>

Фарзалеев Рамиль Халилович — программист, Медико-санитарная часть, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: ramil.farzaleev@gmail.com;

420012, г. Казань, ул. Волкова, 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7279>

Мартьянова Алла Геннадьевна — лаборант-исследователь, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: mart.alla.gen@gmail.com;

420012, г. Казань, ул. Волкова, 18.

Григорьева Татьяна Владимировна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: tatabio@inbox.ru;

420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;

420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Ризванов Альберт Анатольевич — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Академия наук Республики Татарстан, отделение медицинских и биологических наук.

Контактная информация: rizvanov@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Мифтахова Регина Рифкатовна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Контактная информация: regina.miftakhova@gmail.com;

420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>

Aida G. Gabdoulkhakova* — Cand. Sci. (Biol.), Docent, Senior Researcher at the OpenLab Gene and Cell Technologies Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.
Contact information: AiGGabdulhakova@kpfu.ru;
420021, Kazan, Parizhskoy Kommuny str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-4389>

Габдулхакова Аида Габдулхаковна* — кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».
Контактная информация: AiGGabdulhakova@kpfu.ru;
420021, г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-4389>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Rizvanov A.A., Miftakhova R.R., Gabdoulkhakova A.G.

Collection and processing of the material, NGS: Martyanova A.G., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R.

Bioinformatics and statistical processing: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Boulygina E.A., Farzaleev R.Kh.

Writing of the text: Arslan L.A., Tambovtseva R.S., Gabdoulkhakova A.G.

Preparation of illustrative material: Tambovtseva R.S., Arslan L.A., Gabdoulkhakova A.G.

Editing: Miftakhova R.R., Rizvanov A.A., Gabdoulkhakova A.G.

Proof checking and approval with authors: Gabdoulkhakova A.G.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р., Габдулхакова А.Г.

Сбор и обработка материалов, проведение NGS: Мартянова А.Г., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р.

Биоинформатическая и статистическая обработка: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Булыгина Е.А., Фарзалеев Р.Х.

Написание текста: Арслан Л.А., Тамбовцева Р.С., Габдулхакова А.Г.

Подготовка иллюстративного материала: Тамбовцева Р.С., Арслан Л.А., Габдулхакова А.Г.

Редактирование: Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А., Габдулхакова А.Г.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Габдулхакова А.

Submitted: 18.03.2025 Accepted: 26.11.2025 Published: 30.04.2026
Поступила: 18.03.2025 Принята: 26.11.2025 Опубликовано: 30.04.2026

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>
УДК 616.352-007.254-089



Новая хирургическая техника при оперативном лечении пациентов с хронической анальной трещиной

И.А. Нечай¹, С.А. Перемышленко^{2,3}, Д.Ю. Муравицкая¹, М.С. Ефимова^{1*}

¹ Многопрофильный медицинский центр ООО «Медилукс-ТМ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Инвитро», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с хронической анальной трещиной путем применения новой хирургической тактики.

Материал и методы. Исследование носило проспективный нерандомизированный характер и включало 33 пациентов с хронической анальной трещиной, у которых была применена новая хирургическая техника, направленная на выделение внутреннего, наружного сфинктеров, а также перианальных тканей от тонкой плотной соединительнотканной пленки, которая покрывает и фиксирует указанные структуры, не позволяя сфинктеру полноценно раскрываться и сокращаться. У 14 пациентов было проведено окрашивание этой соединительнотканной пленки и окружающих ее тканей водным красителем трипановый синий 0,06 %, применяемым в офтальмологии с целью лучшей визуализации фиброзной ткани. У 19 пациентов трещина сочеталась со свищем, исходящим из трещины.

Результаты. Применение новой хирургической техники у пациентов с хронической анальной трещиной позволило полноценно релаксировать сфинктер, восстановить его сократительную способность, значительно снизить интенсивность анальной боли в послеоперационном периоде и создать условия для ее заживления в приемлемые сроки.

Выводы. Новая хирургическая тактика, направленная на выделение анальных сфинктеров от соединительнотканной пленки и рубцов, приводит к восстановлению и сохранению полноценной функции сфинктерного аппарата прямой кишки, что позволяет полностью отказаться от выполнения сфинктеротомии у таких пациентов.

Ключевые слова: анальная трещина, хроническая анальная трещина, сфинктеротомия, боковая подкожная сфинктеротомия, хирургическая тактика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нечай И.А., Перемышленко С.А., Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С. Новая хирургическая техника при оперативном лечении пациентов с хронической анальной трещиной. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):96–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>

A New Surgical Approach in the Treatment of Chronic Anal Fissure

Igor A. Nechai¹, Alexey S. Peremyshlenko^{2,3}, Daria Yu. Muravitskaia¹, Maria S. Efimova^{1*}

¹ Multidisciplinary Clinic ООО "Medilux-TM", Saint Petersburg, Russian Federation

² Clinical Hospital of St. Luke, Saint Petersburg, Russian Federation

³ ООО "Invitro", Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to improve the surgical treatment outcomes for patients with chronic anal fissure through the new surgical approach application.

Materials and methods. A prospective study including 33 patients with chronic anal fissure undergoing a new surgical approach treatment was conducted. This approach involved the dissection of the internal and external anal sphincters, as well as the perianal tissues film from a thin, dense connective tissue film that envelops and fixes the latter structures, preventing the sphincter from fully relaxing and contracting. In 14 patients, the connective tissue film and surrounding tissues film were stained with aqueous dye — trypan blue 0.06 %, used in ophthalmic surgery for better fibrous tissue film identification. In 19 patients, the fissure was combined with a fistula originating from the fissure itself.

Results. The application of the new surgical approach in patients with chronic anal fissure results in complete sphincter's relaxation and its contractile function restoration, significantly reducing the intensity of anal pain in post-operative period and creating conditions for surgical wound healing within acceptable time frames.

Conclusion. The new surgical approach aiming isolation of the anal sphincters from the connective tissue film and scars fully leads to the restoration and preservation of the sphincter function, thus enabling the complete avoidance of sphincterotomy in such patients.

Keywords: anal fissure, chronic anal fissure, sphincterotomy, lateral internal sphincterotomy, surgical approach

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nechai I.A., Peremyshlenko A.S., Muravitskaia D.Y., Efimova M.S. A New Surgical Approach in the Treatment of Chronic Anal Fissure. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):96–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>

Введение

Анальная трещина — широко распространенное заболевание, которое встречается у 20–23 человек на 1000 взрослого населения, а среди всех болезней колопроктологического профиля на нее приходится 10–15 %. Заболевание одинаково часто развивается как у мужчин, так и у женщин, преимущественно в трудоспособном возрасте [1].

Основным звеном патогенеза развития анальной трещины является возникновение вначале временного, а затем устойчивого спазма внутреннего анального сфинктера [1, 2]. Это состояние приводит к ухудшению кровоснабжения зоны внутреннего сфинктера, где локализуется дефект анодермы, что обуславливает локальную ишемию тканей анального канала, препятствуя заживлению [1]. Продолжающееся воздействие этиологических факторов приводит к тому, что трещина не заживает длительное время, в результате чего происходит хронизация процесса с развитием грубых рубцовых краев трещины, формированием фиброзного полипа у ее проксимального края с одной стороны и сторожевого бугорка с другой [1, 2]. Для купирования спазма сфинктера предложены как консервативные подходы, так и хирургические методы.

Комплекс консервативных мероприятий представляет собой использование группы препаратов для так называемой «химической сфинктеротомии» и включает применение таких препаратов, как блокаторы кальциевых каналов, ботулинический токсин типа А [3, 4]. Однако частота рецидивов при консервативной терапии достигает 50 % [3, 5]. Для купирования спазма сфинктера и создания условий для эпителизации трещины S. Eisenhammer еще в 1959 г. была предложена боковая подкожная сфинктеротомия [6]. Этот этап операции до сих пор является основным в хирургическом лечении пациентов с хронической анальной трещиной во всем мире [1, 5, 7–9]. Однако частота развития недостаточности анального сфинктера достигает 44 %, а в сроки более 24 месяцев остается на уровне 15 % [10]. P. Garg et al., проанализировав 22 рандомизированных исследования по лечению пациентов с анальной трещиной путем выполнения боковой подкожной сфинктеротомии, пришли к заключению, что у 14 % больных сохраняются явления недостаточности анального держания в отдаленные сроки наблюдения [11].

Таким образом, одним из основных направлений в лечении хронической анальной трещины является релаксация внутреннего анального сфинктера. Мы обратили внимание на тот факт, что после иссечения трещины анальный канал оставался ригидным и полностью не раскрылся с помощью анального зеркала, при этом на дне послеоперационной раны определялась тонкая и прочная пленка, которая по цвету сливалась с окружающими тканями и при иссечении которой анальный канал становился легко расправляемым, что не требовало выполнения сфинктеротомии. Нами предложен новый способ релаксации внутреннего сфинктера без его рассечения, что позволяет сохранить пациентам полноценную запирательную функцию, купировать боль и создать условия для заживления анальной трещины.

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с хронической анальной трещиной путем применения новой хирургической техники.

Методы и материалы

Дизайн исследования

Исследование представляло собой проспективное одноцентровое открытое нерандомизированное исследование.

Исследование выполнялось тремя врачами-колопроктологами отделения колопроктологии многопрофильной клиники ООО «Медилюкс-ТМ» (г. Санкт-Петербург). Гистологические исследования проводились в патогистологической лаборатории ООО «Инвитро» одним врачом-гистологом, заведующим отделом гистологии.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом хронической анальной трещины, представляющей собой трещину с фиброзными краями, сторожевым бугорком и фиброзным полипом, а также со свищами, исходящими из трещины. Этим пациентам планировалось выполнение оперативного вмешательства.

Критериями не включения в исследование были: наличие анальных трещин, развившихся на фоне болезни Крона, и других воспалительных заболеваний кишечника; наличие ранее

перенесенных операций на аноректальной области; наличие трансфинктерных и экстрасфинктерных аноректальных свищей. Исключались из исследования: пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения; пациенты, отказавшиеся от дальнейшего участия в исследовании; пациенты, которым было невозможно выполнить операцию в запланированном объеме.

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие и могли отказаться от участия в исследовании без объяснения причин.

Операции выполнялись с использованием ларингеальной маски или внутривенного наркоза. Вид анестезиологического пособия определялся врачом-анестезиологом. Некоторым пациентам, по определенным критериям, операции проводили под эндотрахеальным наркозом (с внутривенным введением миорелаксантов и сильных обезболивающих средств, таких как фентанил).

Интенсивность болевого синдрома оценивали до операции, на первое утро после вмешательства и через 2 или 3 недели после операции по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Запирательную функцию сфинктерного аппарата оценивали, используя балльную шкалу недержания кишечного содержимого (Wexner score) [12], на второй/третьей неделе после операции.

Все пациенты соблюдали диету, принимали биологически активные добавки, обеспечивая мягкий, рыхлый, сформированный или полусформированный стул. В качестве средства гигиены после акта дефекации использовали воду. На послеоперационную рану до ее полной эпителизации дважды в день пальцем наносили мазь, стимулирующую репаративные процессы.

Хирургическая техника

После ревизии анального канала с помощью анального зеркала первым этапом операции проводилось иссечение анальной трещины единым блоком со сторожевым бугорком и фиброзированным полипом. Рана выводилась на перianальную кожу по форме «лепестка». Следующим этапом оценивались ориентировочные границы соединительнотканной пленки, покрывающей дно послеоперационной раны. Эта тонкая пленка сливается по цвету с окружающими тканями и плохо визуализируется, как демонстрирует рисунок 1. На рисунке 2 видно, как синей линией обозначались границы соединительнотканной пленки на дне раны. Эта пленка бликует в свете налобного осветителя и становится более контрастной и заметной на экране телефона (рис. 3). После визуализации проводилось ее иссечение снаружи внутрь с наружного и внутреннего сфинктеров по всей площади раны хирургическими «сосудистыми» ножницами, а также используя электрокоагулятор и присоединенную к нему проводом рукоятку с игольчатым электродом (рис. 4). Также выполнялось удаление фиброзной ткани, которая фиксировала сфинктеры, если таковая



Рисунок 1. Соединительнотканная пленка, покрывающая дно послеоперационной раны, не визуализируется



Рисунок 2. Границы соединительнотканной пленки на дне раны



Рисунок 3. Соединительнотканная пленка бликует в свете налобного осветителя

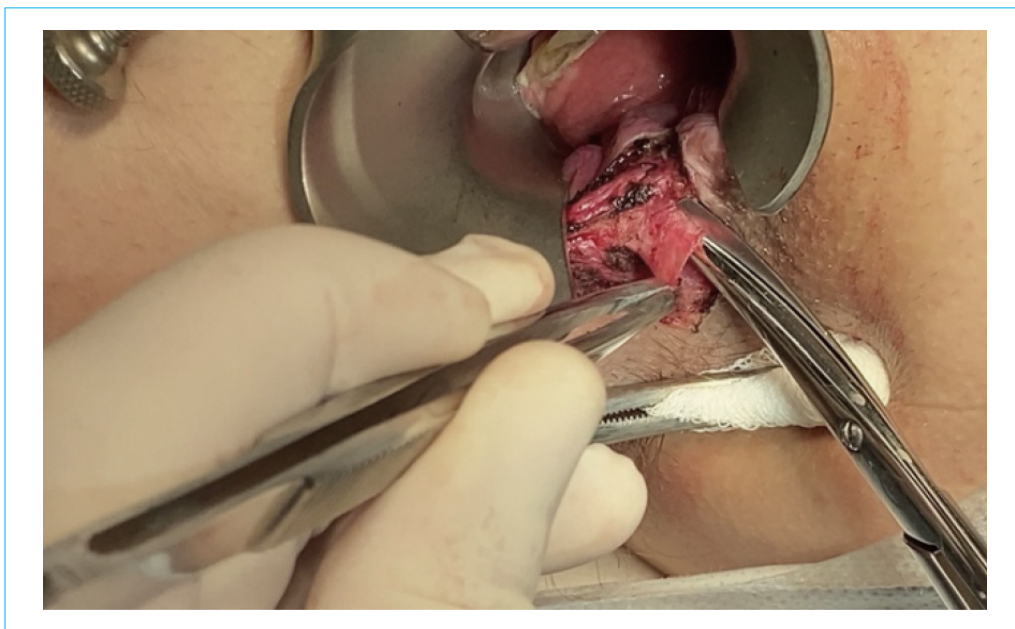


Рисунок 4. Выделение соединительнотканной пленки

была диагностирована. Гемостаз осуществлялся с помощью электрокоагулятора. После этого, используя анальное зеркало, проверяли, как раскрывается анальный канал. Если анальный канал легко и свободно раскрывался и смыкался при разведении бранш анального зеркала, этот этап операции считали завершенным. Выполняли окончательный гемостаз. В анальный канал устанавливали марлевую турунду, обильно пропитанную мазью Вишневского, смешанной с мазью Левомеколь.

Если на операции был диагностирован свищ, исходящий из трещины, то его иссекали вместе с анальной трещиной единым блоком.

Хорошо понимая, что соединительнотканная пленка, покрывающая дно операционной раны, плохо визуализируется во время операции, мы поставили перед собой задачу попробовать найти способ окраски этой ткани с тем, чтобы улучшить ее визуализацию из окружающих тканей. Мы пробовали использовать для этого различные красители, применяемые для окраски тканей в других областях медицины. Однако при их использовании одинаково окрашивались все ткани и визуализировать соединительнотканную пленку и фиброзную ткань не удавалось. Продолжая поиск, мы обратили внимание на краситель, который применяется в качестве вспомогательного красящего средства в офтальмологической хирургии для окрашивания передней капсулы и фиброзной ткани, в котором содержится трипановый синий в концентрации 0,06 % масса/объем, натрия хлорид 0,85 % масса/объем на изотонической основе (рис. 5). Полная характеристика красителя представлена в инструкции, которая вложена в каждую упаковку.

После иссечения анальной трещины проводилось окрашивание всей поверхности операционной раны красителем, который наносили на ткани с помощью инсулинового шприца и иглы. Выжидали около 1 минуты и смывали остатки красителя физиологическим раствором. Соединительнотканная пленка и фиброзные ткани окрашивались в синий цвет и хорошо выделялись (рис. 6). Это позволило удалять их более прецизионно и полностью, по всей площади раны. После иссечения этих тканей и высвобождения из них анальных сфинктеров последние становились хорошо релаксированными, а анальный канал легко раскрывался анальным зеркалом. Это обстоятельство позволило полностью отказаться от выполнения сфинктеротомии у всех пациентов.

У 6 пациентов после иссечения анальной трещины и удаления соединительнотканной пленки



Рисунок 5. Флакон с красителем



Рисунок 6. Окрашенная соединительнотканная пленка

внутренний анальный сфинктер оказался фиксирован грубыми рубцами к подлежащим тканям. У одного из них анальный сфинктер был фиксирован в виде латинской буквы V (рис. 7). Это потребовало расширения раны на перианальную кожу, удаления фиброзных тканей. После этого внутренний анальный сфинктер занял свою исходную анатомическую позицию, а анальный канал легко раскрывался с помощью анального зеркала.

Иссеченную анальную трещину и соединительнотканную пленку отправляли в патогистологическую лабораторию для исследования.

Результаты

Всего в исследование включены 33 пациента в возрасте от 25 до 68 лет. Женщин было 21 (64 %), мужчин — 12 (36 %). Длительность анамнеза заболевания — от 6 до 48 месяцев и более. Первый пациент был включен в исследование в январе 2024 г., а последний — в апреле 2025 г. Локализация трещины на стенках анального канала представлена в таблице 1.

У 11 пациентов хроническая анальная трещина сочеталась с неполными интрасфинктерными свищами, а у 8 больных были также диагностированы полные неглубокие трансфинктерные свищи.

Таблица 1. Локализация анальной трещины на стенке анального канала

Локализация	n (%)
Задняя стенка	23 (69,7)
Передняя стенка	8 (24,2)
Боковая стенка	1 (3,0)
Передняя и задняя стенки	1 (3,0)

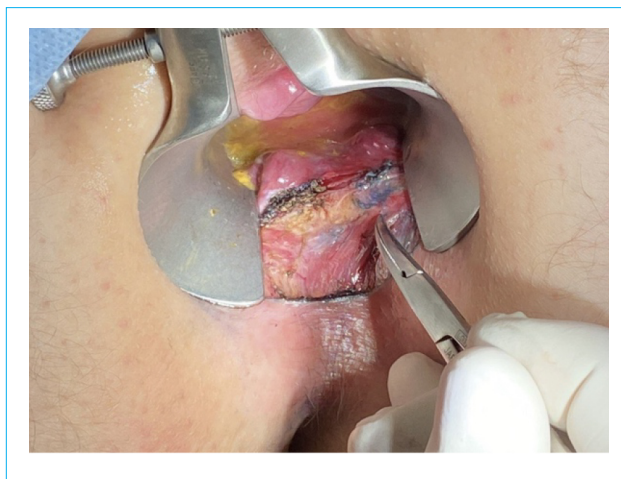


Рисунок 7. Фиксированный сфинктер в виде латинской буквы V

Характер и вид операций, выполненных пациентам в зависимости от характера заболевания, представлен в таблице 2.

Время операции составило от 15 до 75 минут, среднее время — 40 минут. Интраоперационная кровопотеря составила 5–15 мл. Больные находились в клинике 1 сутки.

Оценка анальной континенции проводилась с помощью шкалы недержания кала у всех 33 пациентов. Уровень недержания кишечного содержимого составил 0. Все пациенты полностью контролировали отхождение кишечных газов, жидкого и плотного кишечного содержимого, могли безопасно выпускать кишечный газ не опасаясь, что будет выходить кал. Все пациенты могли отсрочить акт дефекации на 15–20 минут.

У 32 (97 %) пациентов послеоперационная рана зажила с полной эпителизацией в сроки 8–12 недель после операции. После иссечения анальной трещины рецидив диагностирован у одного пациента. Исходно послеоперационная рана зажила у него в положенные сроки. Однако спустя некоторое время после эвакуации крупного и плотного калового комка на месте послеоперационного рубца сформировалась рана. Пациенту длительно проводилась комплексная консервативная терапия, направленная на регуляцию мягкости каловых масс, стимулирующая процессы репарации (мази и свечи). Также применялись таблетированные препараты, обладающие противомикробным и антибактериальным действием (Метронидазол). Проведено ПЦР-исследование раневого секрета на предмет выявления заболеваний, передающихся половым путем, однако данные изменения выявлены не были. Пациент не предъявлял никаких жалоб и беспокойств, не испытывал дискомфорт в анальном канале. После операции прошло 8 месяцев, но рана не зажила. Мы пригласили его в клинику для осмотра через 12 месяцев после операции и убедились,

Таблица 2. Сочетанные с анальной трещиной заболевания и виды операций

Заболевания анального канала	Виды операций	n (%)
Только анальная трещина	Иссечение трещины	14 (42,43)
Анальная трещина + интрасфинктерный свищ	Иссечение трещины и свища единым блоком	11 (33,33)
Анальная трещина + неглубокий трансфинктерный свищ	Иссечение трещины и свища единым блоком	8 (24,24)
Всего		33 (100)

что послеоперационная рана эпителизировалась. Пациент не предъявляет никаких жалоб. Повторный осмотр был проведен еще через 4 недели. Жалоб нет, рана эпителизована.

Патоморфологическая часть

Окрашивание тканей красителем трипановый синий с целью лучшей визуализации соединительнотканной пленки и фиброзной ткани было проведено 14 пациентам.

Всего выполнено 21 исследование удаленного материала. Гистологические заключения были во многом схожими и представлены как морфологическая картина хронической анальной трещины, соединительная ткань с рубцовыми изменениями или морфологическая картина хронической анальной трещины, свищ прямой кишки, соединительная ткань с рубцовыми изменениями. Фрагменты рубцовой ткани представлены фиброзной, жировой тканью с очаговым слабовыраженным склерозом, слабовыраженным отеком, полнокровием, очаговой слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрацией.

Обсуждение

Нами представлена новая техника операции по поводу хронической анальной трещины, направленная на иссечение и удаление соединительнотканной пленки и рубцовой ткани, не позволяющих сфинктеру полноценно функционировать. Тонкая, но прочная соединительнотканная пленка, которой в период хронизации процесса покрывается дно анальной трещины, в дальнейшем распространяется на наружный сфинктер и перианальные ткани, фиксируя эти структуры и не позволяя анальному каналу полноценно раскрываться. Вероятно, образованием такой пленки на дне анальной трещины можно объяснить тот факт, что по мере хронизации процесса с формированием грубых, ороговевших краев трещины, фиброзного полипа и сторожевого бугорка по ее краям пациенты отмечают купирование или уменьшение интенсивности боли. Возможно, толщина, прочность и распространенность этой пленки зависят от нескольких факторов: длительности анамнеза заболевания, раннего или позднего начала применения целенаправленного консервативного лечения, вида терапии, частоты рецидивов заболевания, осложненного

течения в виде свищей, исходящих из трещины, характера стула и некоторых других.

Мы обратили внимание, что толщина и прочность этой пленки были больше в области дна трещины. У тех же пациентов, у которых трещина была осложнена наличием свища, грубые фиброзные напластования отмечались на перианальных тканях. Использование во время операции красителя, применяемого в офтальмологической хирургии, в значительной мере помогает визуализировать эту соединительнотканную пленку. Окрашенные ткани становятся хорошо видны глазом, что позволяет проводить их прецизионное и полное удаление. Иногда мы проводили повторную окраску тканей с целью контроля полноты удаления. Этот этап незначительно увеличивает время операции, но позволяет полностью удалить фиброзные ткани. Иссечение пленки у некоторых больных позволило визуализировать фиксированный и измененный внутренний сфинктер и освободить его от рубцовой ткани. Такая техника операции позволила создать условия для хорошей релаксации сфинктера, свободного и легкого раскрытия анального канала. Поэтому мы смогли полностью отказаться от выполнения такого непростого этапа операции, как дозированная сфинктеротомия.

Все пациенты имели возможность осуществлять полный контроль над эвакуацией кишечного содержимого. Многие отмечали улучшение качества опорожнения кишки, что, безусловно, связано с высвобождением сфинктеров от рубцовой ткани. Релаксация сфинктера приводила к купированию или значительному снижению интенсивности болевого синдрома уже на следующий день после операции. Все эти обстоятельства приводили к тому, что послеоперационная рана заживала в приемлемые сроки. Наиболее часто эпителизация раны происходила в период от 8 до 10 недель после вмешательства. Сроки заживления в период 8–12 недель после операции были определены нами как приемлемые, принимая во внимание, как долго заживают раны у больных после открытой геморроидэктомии.

Следует отметить важность правильного послеоперационного ведения таких пациентов. Необходимо соблюдать диету, регулировать мягкость кишечного содержимого, принимая биологические активные добавки во время всего

периода лечения; осуществлять гигиену после акта дефекации струей воды комнатной температуры, направленной на рану через гигиеническую лейку. На разных фазах раневого процесса необходимо использовать различные мази и их комбинации. Начиная с третьей недели после операционного периода мазь, стимулирующую репаративные процессы, нужно наносить на рану в анальном канале пальцем до полной ее эпителизации.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования прежде всего являются одноцентровой характер исследования, определенный протокол послеоперационного ведения пациентов, который может различаться в разных лечебных учреждениях. Кроме того, небольшая выборка пациентов и небольшое количество изученных патогистологических препаратов не позволяют достоверно оценить эффективность применяемой хирургической тактики. Необходимо проведение многоцентрового

рандомизированного исследования с целью оценки возможности воспроизведения данной хирургической методики.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе развития анальной трещины происходит формирование соединительнотканной пленки, которая фиксирует внутренний, наружный сфинктеры и периаанальные ткани. Удаление соединительнотканной пленки, фиброзной ткани и высвобождение от них сфинктеров и периаанальной ткани является необходимым элементом оперативного вмешательства, направленного на релаксацию сфинктеров, что позволяет полностью отказаться от сфинктеротомии и сохранить полноценную функцию держания. Релаксация сфинктера и купирование болевого синдрома создают условия, при которых послеоперационная рана заживает в приемлемые сроки.

Литература / References

1. Анальная трещина: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2024. [Anal fissure: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/172_3
2. Van Outryve M. Physiopathology of the anal fissure. *Acta Chir Belg.* 2006;106(5):517–8. DOI: 10.1080/00015458.2006.11679942
3. Wang C., Ni J., Xiong Y., Chen J., Li B., Xu L. The efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, nifedipine, minoxidil, and lidocaine for the medical management of anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2025;111(4):3020–9. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002263
4. Jin J.-Z., Hardy M.O., Unasa H., Mauiliu-Wallis M., Weston M., Connolly A., et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of topical sphincterotomy treatments for anal fissure. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(1):1–15. DOI: 10.1007/s00384-021-04040-3
5. Klein M., Zadnikar M., Marti L. Chronic anal fissure – creams or surgery? *Chirurgie (Heidelb).* 2025;96(9):721–7. DOI: 10.1007/s00104-025-02336-6
6. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;109:583–90.
7. Schouten W.R., Briel J.W., Auwerda J.J., De Graaf E.J. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg.* 1996;83(1):63–5. DOI: 10.1002/bjs.1800830120
8. Davies I., Dafydd L., Davies L., Beynon J. Long-term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: A retrospective cohort study. *SurgToday.* 2014;44(6):1032–9. DOI: 10.1007/s00595-013-0785-0
9. Asefa Z., Awedew A.F. Comparing closed versus open lateral internal sphincterotomy for management of chronic anal fissure: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Sci Rep.* 2023;13(1):20957. DOI: 10.1038/s41598-023-48286-z
10. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 % isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: A two-year follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(4):437–43. DOI: 10.1007/s10350-003-0090-x
11. Garg P., Garg M., Menon G.R. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013;15(3):e104–17. DOI: 10.1111/codi.12108
12. Wexner S.D., Jorge J.M. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307

Сведения об авторах

Нечай Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением колопроктологии, Многопрофильная клиника ООО «Медилюкс-ТМ».

Контактная информация: nechai_igor@mail.ru;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-920X>

Перемышленко Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; заведующий отделом гистологии, ООО «Инвитро».

Контактная информация: alecseisergeevich@yandex.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Чугунная ул., 46.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>

Information about the authors

Igor A. Nechai — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Coloproctology, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.

Contact information: nechai_igor@mail.ru;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-920X>

Alexey S. Peremyslenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, Clinical Hospital of St. Luke; Head of the Department of Histology, ООО “Invitro”.

Contact information: alecseisergeevich@yandex.ru;
194044, Saint Petersburg, Chugunnaya str., 46.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>

Муравицкая Дарья Юрьевна — врач-колопроктолог, Многопрофильная клиника ООО «Медилукс-ТМ».
Контактная информация: muraviczka96@mail.ru;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21а.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4202-4238>

Ефимова Мария Сергеевна* — врач-колопроктолог, Многопрофильная клиника ООО «Медилукс-ТМ».
Контактная информация: mariya.efimova1995@gmail.com;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21а.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7797-0600>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Нечай И.А., Перемышленко А.С.

Сбор и обработка материалов: Нечай И.А., Перемышленко А.С., Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С.

Написание текста: Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С.

Редактирование: Нечай И.А., Муравицкая Д.Ю.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Нечай И.А., Ефимова М.С.

Daria Yu. Muravitskaia — Coloproctologist, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.
Contact information: muraviczka96@mail.ru;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4202-4238>

Maria S. Efimova* — Coloproctologist, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.
Contact information: mariya.efimova1995@gmail.com;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7797-0600>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Nechai I.A., Peremyslenko A.S.

Collection and processing of the material: Nechai I.A., Peremyslenko A.S., Muravitskaia D.Yu., Efimova M.S.

Writing of the text: Muravitskaia D.Yu., Efimova M.S.

Editing: Nechai I.A., Muravitskaia D.Yu.

Proof checking and approval with authors: Nechai I.A., Efimova M.S.

Поступила: 07.11.2025 Принята: 07.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 07.11.2025 Accepted: 07.02.2026 Published: 30.04.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>
UDC 616.352-007.254-089



A New Surgical Approach in the Treatment of Chronic Anal Fissure

Igor A. Nechai¹, Alexey S. Peremyshlenko^{2,3}, Daria Yu. Muravitskaia¹, Maria S. Efimova^{1*}

¹ Multidisciplinary Clinic OOO "Medilux-TM", Saint Petersburg, Russian Federation

² Clinical Hospital of St. Luke, Saint Petersburg, Russian Federation

³ OOO "Invitro", Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to improve the surgical treatment outcomes for patients with chronic anal fissure through the new surgical approach application.

Materials and methods. A prospective study including 33 patients with chronic anal fissure undergoing a new surgical approach treatment was conducted. This approach involved the dissection of the internal and external anal sphincters, as well as the perianal tissues film from a thin, dense connective tissue film that envelops and fixes the latter structures, preventing the sphincter from fully relaxing and contracting. In 14 patients, the connective tissue film and surrounding tissues film were stained with aqueous dye — trypan blue 0.06 %, used in ophthalmic surgery for better fibrous tissue film identification. In 19 patients, the fissure was combined with a fistula originating from the fissure itself.

Results. The application of the new surgical approach in patients with chronic anal fissure results in complete sphincter's relaxation and its contractile function restoration, significantly reducing the intensity of anal pain in post-operative period and creating conditions for surgical wound healing within acceptable time frames.

Conclusion. The new surgical approach aiming isolation of the anal sphincters from the connective tissue film and scars fully leads to the restoration and preservation of the sphincter function, thus enabling the complete avoidance of sphincterotomy in such patients.

Keywords: anal fissure, chronic anal fissure, sphincterotomy, lateral internal sphincterotomy, surgical approach

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nechai I.A., Peremyshlenko A.S., Muravitskaia D.Y., Efimova M.S. A New Surgical Approach in the Treatment of Chronic Anal Fissure. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):96–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>

Новая хирургическая техника при оперативном лечении пациентов с хронической анальной трещиной

И.А. Нечай¹, С.А. Перемышленко^{2,3}, Д.Ю. Муравицкая¹, М.С. Ефимова^{1*}

¹ Многопрофильный медицинский центр ООО «Медилукс-ТМ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Инвитро», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с хронической анальной трещиной путем применения новой хирургической тактики.

Материал и методы. Исследование носило проспективный нерандомизированный характер и включало 33 пациентов с хронической анальной трещиной, у которых была применена новая хирургическая техника, направленная на выделение внутреннего, наружного сфинктеров, а также перианальных тканей от тонкой плотной соединительнотканной пленки, которая покрывает и фиксирует указанные структуры, не позволяя сфинктеру полноценно раскрываться и сокращаться. У 14 пациентов было проведено окрашивание этой соединительнотканной пленки и окружающих ее тканей водным красителем трипановый синий 0,06 %, применяемым в офтальмологии с целью лучшей визуализации фиброзной ткани. У 19 пациентов трещина сочеталась со свищем, исходящим из трещины.

Результаты. Применение новой хирургической техники у пациентов с хронической анальной трещиной позволило полноценно релаксировать сфинктер, восстановить его сократительную способность, значительно снизить интенсивность анальной боли в послеоперационном периоде и создать условия для ее заживления в приемлемые сроки.

Выводы. Новая хирургическая тактика, направленная на выделение анальных сфинктеров от соединительнотканной пленки и рубцов, приводит к восстановлению и сохранению полноценной функции сфинктерного аппарата прямой кишки, что позволяет полностью отказаться от выполнения сфинктеротомии у таких пациентов.

Ключевые слова: анальная трещина, хроническая анальная трещина, сфинктеротомия, боковая подкожная сфинктеротомия, хирургическая тактика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нечай И.А., Перемышленко С.А., Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С. Новая хирургическая техника при оперативном лечении пациентов с хронической анальной трещиной. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):96–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-96-103>

Introduction

Anal fissure is a widespread disease, occurring in 20–23 individuals per 1000 adult population, and accounts for 10–15 % of all coloproctological diseases. The condition develops equally often in men and women, primarily in working-age individuals [1].

The primary link in the pathogenesis of anal fissure development is initially a temporary, and subsequently sustained, spasm of the internal anal sphincter [1, 2]. This condition leads to impaired blood supply to the area of the internal sphincter where the anodermal defect is localized, causing local tissue ischemia in the anal canal and preventing healing [1]. The continued impact of etiological factors results in the fissure not healing for a prolonged period, leading to chronicity of the process with the development of rough fibrous edges of the fissure, the formation of a fibrous polyp at its proximal edge on one side, and a sentinel pile on the other [1, 2]. Both conservative approaches and surgical methods have been proposed to relieve sphincter spasm. The complex of conservative measures involves using a group of drugs for so-called “chemical sphincterotomy” and includes the use of agents such as calcium channel blockers and botulinum toxin type A [3, 4]. However, the recurrence rate with conservative therapy reaches 50 % [3, 5]. In order to relieve sphincter spasm and create conditions for fissure epithelialization, S. Eisenhammer proposed lateral subcutaneous sphincterotomy as early as 1959 [6]. This stage of surgery remains the primary method in the surgical treatment of patients with chronic anal fissure worldwide [1, 5, 7–9]. However, the incidence of anal sphincter insufficiency reaches 44 %, and at follow-up periods exceeding 24 months, it remains at 15 % [10]. P. Garg et al., after analyzing 22 randomized studies on the treatment of patients with anal fissure by performing lateral subcutaneous sphincterotomy, concluded that 14 % of patients continue to experience symptoms of anal incontinence in the long-term follow-up [11].

Thus, one of the main directions in the treatment of chronic anal fissure is the relaxation of the internal anal sphincter. We noticed that after fissure excision, the anal canal remained rigid and did not open completely with an anal speculum,

while a thin, strong membrane was identified at the base of the postoperative wound. This membrane merged in color with the surrounding tissues, and upon its excision, the anal canal became easily distensible, which eliminated the need for a sphincterotomy. We have proposed a new method for relaxing the internal sphincter without incising it, which allows preserving the patient’s full continence function, relieving pain, and creating conditions for the healing of the anal fissure.

Aim of the study — improvement of surgical treatment outcomes for patients with chronic anal fissure by applying a new surgical technique.

Materials and methods

Study design

The study was a prospective, single-center, open-label, non-randomized study.

The study was performed by three coloproctologists from the Department of Coloproctology at the multidisciplinary clinic ООО “Medilux-TM” in Saint Petersburg. Histological examinations were conducted at the pathohistological laboratory ООО “Invitro” by one histopathologist, the head of the Histology Department.

The study included patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of chronic anal fissure, which is characterized by a fissure with fibrotic edges, a sentinel pile, and a fibrous polyp, as well as with fistulas originating from the fissure, for whom surgical intervention was planned.

Exclusion criteria for the study were: the presence of anal fissures developed due to Crohn’s disease and other inflammatory bowel diseases; previous anorectal surgery; and the presence of transsphincteric and extrasphincteric anorectal fistulas. Patients lost to follow-up; patients who refused further participation in the study; and patients for whom the planned surgery could not be performed were excluded from the study.

All patients provided written informed consent and could withdraw from the study without explanation.

Surgeries were performed using a laryngeal mask or intravenous anesthesia. The type of anesthetic support was always determined by the

anesthesiologist. For some patients, based on specific criteria, surgeries were performed under endotracheal anesthesia, i.e., muscle relaxants and strong painkillers such as fentanyl were administered intravenously.

The intensity of pain was assessed before surgery, on the first morning after it, and 2 or 3 weeks after surgery using the Visual Analogue Scale (VAS). The continence function of the sphincter apparatus was assessed using the Wexner Incontinence Score [12] at the second/third week after surgery.

All patients followed a diet and took biologically active supplements to ensure soft, loose, formed or semi-formed stools. Water was used for hygiene after defecation. An ointment stimulating reparative processes was applied to the postoperative wound with a finger twice daily until complete epithelialization.

Surgical technique

After inspecting the anal canal using an anal speculum, the first stage of the surgery involved excising the anal fissure together with the sentinel pile and the fibrotic polyp. The wound was extended onto the perianal skin in a “petal” shape. The next stage involved assessing the approximate boundaries of the connective tissue membrane covering the base of the postoperative wound. This thin membrane blends in color with the surrounding tissues and is poorly visualized by the naked eye (Fig. 1). The blue line on Figure 2 indicates the boundaries of the connective tissue membrane at the base of the wound. This membrane glares in the light of a headlight and becomes more contrasting and noticeable on a phone screen (Fig. 3). After visualization, it was excised from the outside inwards, off both the external and internal sphincters, across the entire wound area using surgical “vascular” scissors, as well as using an electrocautery unit with a handle attached to it and a needle electrode (Fig. 4). Fibrous tissue that was fixing the sphincters, if diagnosed, was also removed. Hemostasis was achieved using the electrocautery unit. After this, using an anal speculum, the opening of the anal canal was checked. If the anal canal opened and closed easily and freely upon spreading the blades of the anal speculum, this stage of the surgery was considered complete. Final hemostasis was performed. A gauze drain sponge, abundantly soaked in Vishnevsky ointment mixed with Levomekol ointment, was inserted into the anal canal.

If a fistula originating from the fissure was diagnosed during the operation, it was excised en bloc together with the anal fissure.

Fully understanding that the connective tissue membrane covering the base of the operative wound is poorly visualized during surgery, we set



Figure 1. A connective tissue film covering the base of the postoperative wound



Figure 2. The margins of the connective tissue film at the wound base



Figure 3. The connective tissue film reflecting the light from the surgical headlamp

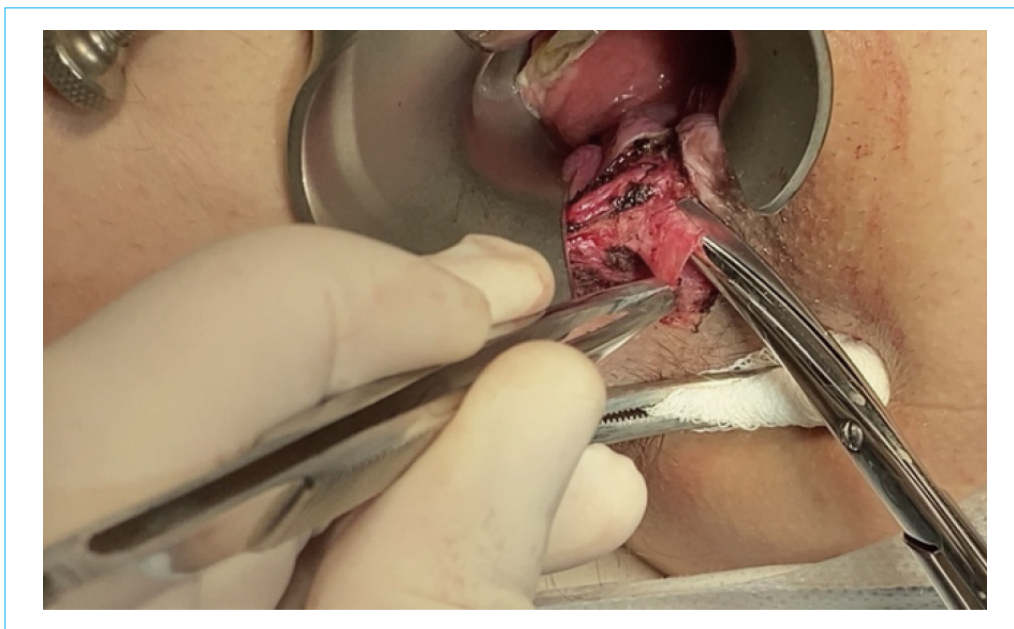


Figure 4. Dissection of the connective tissue film

ourselves the task of trying to find a way to stain this tissue in order to improve its visualization from the surrounding tissues. We tried using various dyes for this purpose, which are used for staining tissues in other fields of medicine. However, when using them, all tissues stained equally, and it was not possible to visualize the connective tissue membrane and fibrous tissue. Continuing the search, we turned our attention to dye used as an auxiliary staining agent in ophthalmic surgery for staining the anterior capsule and fibrous tissue, which contains trypan blue at a concentration of 0.06 % weight/volume, sodium chloride 0.85 % weight/volume on an isotonic basis (Fig. 5). The full characteristics of the dye are provided in the instructions included in each package.

After excision of the anal fissure, the entire surface of the operative wound was stained with the dye, which was applied to the tissues using an insulin syringe and needle. We waited for about 1 minute and washed off the excess dye with physiological sodium chloride solution. The connective tissue membrane and fibrous tissues stained blue and were clearly delineated (Fig. 6). This allowed for their more precise and complete removal across the entire wound area. After excising these tissues and freeing the anal sphincters from them, the latter became well-relaxed, and the anal canal opened easily with an anal speculum. This circumstance allowed us to completely abandon performing sphincterotomy in all patients.

In 6 patients, after excision of the anal fissure and removal of the connective tissue membrane, the internal anal sphincter was found to be fixed

to the underlying tissues by rough scars. In one of them, the anal sphincter was fixed in the shape of the letter V (Fig. 7). This necessitated extending the wound onto the perianal skin and removing the fibrous tissues. After this, the internal anal sphincter returned to its original anatomical position, and the anal canal opened easily with the help of an anal speculum.

The excised anal fissure and connective tissue film were sent to the pathohistological laboratory for examination.

Results

A total of 33 patients aged 25 to 68 years were included in the study. There were 21 (64 %) women and 12 (36 %) men. The duration of the



Figure 5. Bottle with the dye



Figure 6. The fibrosis connective tissue film stained with blue dye



Figure 7. The fixed external anal sphincter in the shape of the letter V

disease history ranged from 6 to 48 months or more. The first patient was enrolled in the study in January 2024, and the last in April 2025.

The localization of the fissure on the walls of the anal canal is presented in Table 1.

In 11 patients, chronic anal fissure was combined with incomplete intersphincteric fistulas, and in 8 patients, complete shallow transsphincteric fistulas were also diagnosed.

Table 1. Anal fissure localization on the anal canal wall

Localization of anal fissure on the walls of the anal canal	n (%)
Posterior wall	23 (69.7)
Anterior wall	8 (24.2)
Lateral wall	1 (3.0)
Anterior and posterior walls	1 (3.0)

Table 2. Conditions and surgical approaches associated with anal fissure

Anal canal diseases	Types of operations	n (%)
Anal fissure only	Fissure excision	14 (42.43)
Anal fissure + intersphincteric fistula	Excision of fissure and fistula as a single unit	11 (33.33)
Anal fissure + superficial transsphincteric fistula	Excision of fissure and fistula as a single unit	8 (24.24)
Total		33 (100)

The nature and type of operations performed on patients, depending on the nature of the disease, are presented in Table 2.

The surgery duration ranged from 15 to 75 minutes, with an average time of 40 minutes. Intraoperative blood loss was 5–15 mL. Patients stayed in the clinic for 1 day.

Anal continence assessment was performed using the fecal incontinence score in all 33 patients. The level of bowel content incontinence was 0. All patients had full control over the passage of intestinal gas, liquid, and solid stool, and could safely pass gas without fear of stool leakage. All patients could delay defecation for 15–20 minutes.

In 32 (97 %) patients, the postoperative wound healed with complete epithelialization within 8–12 weeks after surgery. After anal fissure excision, a recurrence was diagnosed in one patient. Initially, his postoperative wound healed within the expected timeframe. However, sometime after the passage of a large, hard fecal mass, a wound formed at the site of the postoperative scar. The patient underwent long-term complex conservative therapy aimed at regulating stool softness and stimulating reparative processes (ointments and suppositories). Tablet medications with antimicrobial and antibacterial action (Metronidazole) were also used. A PCR test of wound discharge was performed to identify sexually transmitted diseases, but no such changes were found. The patient had no complaints or concerns and experienced no discomfort in the anal canal. Eight months had passed since the surgery, but the wound had not healed. We invited the patient to the clinic for an examination 12 months after the surgery and confirmed that the postoperative wound had epithelialized. He had no complaints. A follow-up examination was conducted another 4 weeks later. No complaints, the wound is epithelialized.

Pathomorphological section

Tissue staining with trypan blue dye, for better visualization of the connective tissue membrane and fibrous tissue, was performed in 14 patients. A total of 21 examinations of the removed material were carried out. The histological findings were largely similar and presented as the morphological picture of a chronic anal fissure, connective tissue

with scar changes, or the morphological picture of a chronic anal fissure, rectal fistula, connective tissue with scar changes. The fragments of scar tissue were represented by fibrous and adipose tissue with focal mild sclerosis, mild edema, congestion, and focal mild lymphocytic infiltration.

Discussion

We have presented a new surgical technique for chronic anal fissure, aimed at excising and removing the connective tissue membrane and scar tissue that prevent the sphincter from functioning properly. The thin but strong connective tissue membrane, which covers the base of the anal fissure during the chronicity phase, subsequently spreads to the external sphincter and perianal tissues, fixing these structures and preventing the anal canal from opening fully. The formation of such a membrane at the base of the anal fissure likely explains the fact that as the process becomes chronic with the formation of rough, calloused fissure edges, a fibrous polyp, and a sentinel pile along its margins, patients note the cessation or reduction in pain intensity. Possibly, the thickness, strength, and extent of this membrane depend on several factors: the duration of the disease history, the early or late initiation of targeted conservative treatment, the type of therapy, the frequency of disease recurrences, complicated courses such as fistulas originating from the fissure, the nature of the stool, and some others. We noticed that the thickness and strength of this membrane were greater in the area of the fissure base. In those patients whose fissure was complicated by the presence of a fistula, coarse fibrous layers were noted on the perianal tissues. The use during surgery of a dye employed in ophthalmic surgery significantly helps to visualize this connective tissue membrane. The stained tissues become clearly visible, allowing for their precise and complete removal. Sometimes we performed repeated tissue staining to check the completeness of removal. This stage slightly increases the surgery duration but allows for the complete removal of fibrous tissues. Excision of the membrane in some patients allowed us to visualize the fixed

and altered internal sphincter and free it from scar tissue. This surgical technique created conditions for good sphincter relaxation and free, easy opening of the anal canal. Therefore, we were able to completely abandon performing the challenging operative stage of a graded sphincterotomy. All patients were able to maintain full control over the evacuation of bowel contents. Many noted an improved quality of bowel emptying, which is certainly associated with freeing the sphincters from scar tissue. Sphincter relaxation led to the relief or significant reduction in pain intensity as early as the day after surgery. All these circumstances led to the postoperative wound healing within an acceptable timeframe. Most often, wound epithelialization occurred between 8 and 10 weeks after surgery. We defined the healing period of 8–12 weeks post-operation as acceptable, observing how long wounds take to heal in patients after open hemorrhoidectomy. It should be noted that proper postoperative management of these patients is very important. It is necessary to follow a diet, regulate the softness of bowel contents by taking biologically active supplements throughout the entire treatment period, and maintain hygiene after defecation with a stream of room-temperature water directed at the wound through a hygiene shower head. During different phases of the wound healing process, various ointments and their combinations must be used. Starting

from the third week of the postoperative period, an ointment that stimulates reparative processes should be applied to the wound in the anal canal with a finger until complete epithelialization.

Limitations of the study

The limitations of this study primarily include the single-center nature of the study and the specific protocol for postoperative patient care, which may vary in different medical institutions. Furthermore, the small patient sample and the limited number of histopathological specimens studied do not allow for a definitive answer regarding the effectiveness of the applied surgical strategy. A multicenter, randomized study is needed to assess the reproducibility of this surgical technique.

Conclusions

The obtained data indicate that during the development of an anal fissure, a connective tissue membrane forms, which fixes the internal and external sphincters and the perianal tissues. Removal of the connective tissue membrane, fibrous tissue, and freeing the sphincters and perianal tissue from them is a necessary element of surgical intervention aimed at sphincter relaxation, which allows for the complete avoidance of sphincterotomy and preservation of full continence function. Sphincter relaxation and pain relief create conditions under which the postoperative wound heals within an acceptable timeframe.

References / Литература

1. *Анальная трещина: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации*, 2024. [Anal fissure: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/172_3
2. Van Outryve M. Physiopathology of the anal fissure. *Acta Chir Belg.* 2006;106(5):517–8. DOI: 10.1080/00015458.2006.11679942
3. Wang C., Ni J., Xiong Y., Chen J., Li B., Xu L. The efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, nifedipine, minoxidil, and lidocaine for the medical management of anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2025;111(4):3020–9. DOI: 10.1097/J99.0000000000002263
4. Jin J.Z., Hardy M.O., Unasa H., Mauiliu-Wallis M., Weston M., Connolly A., et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of topical sphincterotomy treatments for anal fissure. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(1):1–15. DOI: 10.1007/s00384-021-04040-3
5. Klein M., Zadnikar M., Marti L. Chronic anal fissure – creams or surgery? *Chirurgie (Heidelb).* 2025;96(9):721–7. DOI: 10.1007/s00104-025-02336-6
6. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;109:583–90.
7. Schouten W.R., Briel J.W., Auwerda J.J., De Graaf E.J. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg.* 1996;83(1):63–5. DOI: 10.1002/bjs.1800830120
8. Davies I., Dafydd L., Davies L., Beynon J. Long-term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: A retrospective cohort study. *Surg Today.* 2014;44(6):1032–9. DOI: 10.1007/s00595-013-0785-0
9. Asefa Z., Awedew A.F. Comparing closed versus open lateral internal sphincterotomy for management of chronic anal fissure: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Sci Rep.* 2023;13(1):20957. DOI: 10.1038/s41598-023-48286-z
10. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 % isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: A two-year follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(4):437–43. DOI: 10.1007/s10350-003-0090-x
11. Garg P., Garg M., Menon G.R. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013;15(3):e104–17. DOI: 10.1111/codi.12108
12. Wexner S.D., Jorge J.M. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307

Information about the authors

Igor A. Nechai — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Coloproctology, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.
Contact information: nechai_igor@mail.ru;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-920X>

Alexey S. Peremyslenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, Clinical Hospital of St. Luke; Head of the Department of Histology, ООО “Invitro”.
Contact information: alecseisergeevich@yandex.ru;
194044, Saint Petersburg, Chugunnaya str., 46.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>

Daria Yu. Muravitskaia — Coloproctologist, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.
Contact information: muraviczkaia96@mail.ru;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4202-4238>

Maria S. Efimova* — Coloproctologist, Multidisciplinary Clinic ООО “Medilux-TM”.
Contact information: mariya.efimova1995@gmail.com;
197349, Saint Petersburg, Gakkelevskaya str., 21A.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7797-0600>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Nechai I.A., Peremyslenko A.S.
Collection and processing of the material: Nechai I.A., Peremyslenko A.S., Muravitskaia D.Yu., Efimova M.S.
Writing of the text: Muravitskaia D.Yu., Efimova M.S.
Editing: Nechai I.A., Muravitskaia D.Yu.
Proof checking and approval with authors: Nechai I.A., Efimova M.S.

Сведения об авторах

Нечай Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением колопроктологии, Многопрофильная клиника ООО «Медилукс-ТМ».
Контактная информация: nechai_igor@mail.ru;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-920X>

Перемышленко Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»; заведующий отделом гистологии, ООО «Инвитро».
Контактная информация: alecseisergeevich@yandex.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Чугунная ул., 46.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>

Муравицкая Дарья Юрьевна — врач-колопроктолог, Многопрофильная клиника ООО «Медилукс-ТМ».
Контактная информация: muraviczkaia96@mail.ru;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21а.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4202-4238>

Ефимова Мария Сергеевна* — врач-колопроктолог, Многопрофильная клиника ООО «Медилукс-ТМ».
Контактная информация: mariya.efimova1995@gmail.com;
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Гаккелевская, 21а.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7797-0600>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Нечай И.А., Перемышленко А.С.
Сбор и обработка материалов: Нечай И.А., Перемышленко А.С., Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С.
Написание текста: Муравицкая Д.Ю., Ефимова М.С.
Редактирование: Нечай И.А., Муравицкая Д.Ю.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Нечай И.А., Ефимова М.С.

Submitted: 07.11.2025 Accepted: 07.02.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 07.11.2025 Принята: 07.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова, Н.А. Бенуни

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: провести анализ современных данных литературы, касающихся возможной связи инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с развитием железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии.

Основные положения. В опубликованных работах показано, что во многих случаях (особенно в педиатрической практике) железодефицитная анемия с неустановленной причиной может быть обусловлена наличием инфекции *H. pylori*, которая с помощью различных механизмов может приводить к нарушению всасывания железа. Эрадикация этой инфекции способствует восстановлению нормальных показателей красной крови. Кроме этого, у больных, инфицированных *H. pylori*, отмечается более низкий уровень витамина В₁₂ в крови по сравнению с неинфицированными лицами. Механизмы, способствующие нарушению всасывания витамина В₁₂ у пациентов с инфекцией *H. pylori*, могут быть связаны с прогрессированием мультифокального атрофического гастрита, а также с выработкой антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. Рекомендации многих национальных гастроэнтерологических обществ и согласительных совещаний считают целесообразным проведение у пациентов, имеющих железодефицитную или В₁₂-дефицитную анемию с неустановленной причиной, тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией.

Заключение. Существует положительная связь между инфекцией *H. pylori* и возникновением железодефицитной анемии с неустановленной причиной. Проблема связи между инфекцией *H. pylori* и В₁₂-дефицитной анемией изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Бенуни Н.А. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-104-112>

The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in Iron Deficiency and В₁₂ Deficiency Anemia

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasia A. Kurbatova, Nona A. Benuni

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to review the current literature on the potential link between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and iron deficiency and vitamin В₁₂ deficiency anemia.

Key points. Published studies have shown that iron deficiency anemia of unknown cause may be due to *H. pylori* infection, especially in pediatric practice. This infection can lead to impaired iron absorption through various mechanisms. Eradicating *H. pylori* infection can contribute to restoring normal red blood cell parameters. Additionally, patients infected with *H. pylori* have lower blood levels of vitamin В₁₂ compared to uninfected individuals. The mechanisms contributing to impaired vitamin В₁₂ absorption in patients with *H. pylori* infection may be associated with the progression of multifocal atrophic gastritis, as well as the production of antibodies against parietal cells and intrinsic factor. Many national gastroenterology societies and consensus meetings recommend testing for *H. pylori* infection patients with iron deficiency anemia or В₁₂ deficiency anemia of unknown origin and, if positive, eradicating it.

Conclusion. There is a positive association between *H. pylori* infection and the development of unexplained iron deficiency anemia. The relationship between *H. pylori* infection and vitamin В₁₂ deficiency anemia has not been sufficiently studied and requires further research.

Keywords: iron deficiency anemia, В₁₂ deficiency anemia, *Helicobacter pylori* infection, eradication

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Benuni N.A. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in Iron Deficiency and В₁₂ Deficiency Anemia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-104-112>

В настоящее время доказана ведущая этиологическая роль инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в возникновении таких заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома желудка. В то же время отмечается положительная связь инфекции *H. pylori* с развитием ряда негастроэнтерологических заболеваний, в число которых входят и болезни крови: железодефицитная анемия с неустановленной причиной, иммунная тромбоцитопения, B_{12} -дефицитная анемия [1].

Инфекция *Helicobacter pylori* и B_{12} -дефицитная анемия

Первое сообщение о возможной роли пилорического хеликобактера в развитии аутоиммунного гастрита, протекавшего с дефицитом витамина B_{12} , было опубликовано Н.Д. О'Сонног et al. в 1984 г. [2]. В дальнейшем был выполнен ряд работ, посвященных оценке связи инфекции *H. pylori* с уровнем цианокобаламина. Так, исследование, проведенное по типу «случай – контроль» и включавшее 150 пациентов, инфицированных *H. pylori*, и 150 лиц контрольной группы, показало, что уровень гемоглобина и эритроцитов, а также уровень железа и витамина B_{12} в сыворотке крови у больных основной группы был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Уровень витамина B_{12} и железа достоверно возрастал после проведения в течение 14 дней стандартной тройной терапии с омепразолом, амоксициллином и кларитромицином [3].

Обследование 50 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, инфицированных *H. pylori*, и 50 больных контрольной группы привело к заключению, что уровень витамина B_{12} был в основной группе достоверно ниже, чем в контрольной. При этом был сделан вывод, что данная инфекция может быть причиной дефицита витамина B_{12} и что таким пациентам показано проведение эрадикационной терапии [4]. А.С. Сарари et al. [5] также показали, что содержание витамина B_{12} у *H. pylori*-инфицированных пациентов было достоверно ниже, чем у неинфицированных, причем у 67,4 % больных его уровень оказался ниже нормальных значений (<200 нг/мл).

Н.Ö. Saglam et al. [6] наблюдали 522 ребенка и подростка с диспепсическими жалобами. У 24,5 % из них в биоптатах слизистой оболочки желудка были обнаружены бактерии *H. pylori*. Уровень витамина B_{12} у этих пациентов был достоверно ниже, чем у больных, у которых данные микроорганизмы отсутствовали. М.Н. Айеш et al. [7] обследовали 100 пациентов, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия. При этом у 81 пациента был выявлен пилорический хеликобактер, а у 19 больных он отсутствовал. У *H. pylori*-положительных пациентов в 9,9 % случаев были обнаружены антитела к париетальным клеткам, а в 18,5 % – антитела

к внутреннему фактору Касла. Ни у одного *H. pylori*-отрицательного больного данные антитела не выявлялись.

Изучение корреляции между уровнем витамина B_{12} и инфицированностью пилорическим хеликобактером показало, что инфекция *H. pylori* встречалась у лиц с пограничным (145–180 пг/мл) или низким нормальным (180–250 пг/мл) уровнем витамина B_{12} в крови достоверно чаще, чем среди лиц с уровнем витамина B_{12} > 250 пг/мл (соответственно, у 92 и 89 % пациентов и в 51 % случаев, $p < 0,0001$) [8].

Е. Presotto et al. [9] наблюдали 79 больных, у которых какие-либо клинические симптомы отсутствовали, но выявлялись антитела к париетальным клеткам. У 24 из них была диагностирована B_{12} -дефицитная анемия. Контрольную группу составили 66 человек без антител к париетальным клеткам. Инфекция *H. pylori* была обнаружена у 46 пациентов основной группы (58 %). В контрольной группе она была выявлена у 26 человек (39 %) ($p = 0,03$). У больных с тяжелой атрофией слизистой оболочки тела желудка инфекция пилорического хеликобактера диагностировалась лишь в 19 % случаев.

Не все авторы подтвердили более низкий уровень витамина B_{12} у лиц, инфицированных пилорическим хеликобактером. Так, систематический обзор и метаанализ работ, включавших 1274 беременных женщин, продемонстрировали наличие положительной связи между инфекцией *H. pylori* и дефицитом железа. При этом положительная корреляция между указанной инфекцией и дефицитом витамина B_{12} отсутствовала [10].

В ряде работ изучались механизмы, посредством которых инфекция *H. pylori* может способствовать развитию B_{12} -дефицитной анемии. При хроническом гастрите, ассоциированном с пилорическим хеликобактером, снижается функциональная активность париетальных клеток и возникает гипохлоргидрия, которая приводит к нарушению всасывания цианокобаламина [11]. Прогрессирование воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, связанное с длительным персистированием в ней пилорического хеликобактера, приводит к развитию мультифокального атрофического гастрита с атрофией париетальных клеток, что ведет к уменьшению продукции внутреннего фактора Касла [12–14]. Полагают, что при *H. pylori*-ассоциированном гастрите существует особая группа пациентов с генетической предрасположенностью к выработке антител к внутреннему фактору Касла [15]. Наконец, инфекция *H. pylori* ведет к активации $CD4^+$ Т-клеток, способствующих выработке антител к париетальным клеткам [16].

Как известно, морфологическим субстратом, приводящим к развитию B_{12} -дефицитной анемии, является аутоиммунный гастрит, характеризующийся прогрессирующей атрофией слизистой

оболочки тела желудка при относительно сохранной слизистой оболочке антрального отдела. При аутоиммунном гастрите H^+/K^+ АТФаза служит главным аутоантигеном, способствующим выработке антител к париетальным клеткам, вследствие чего падает секреция соляной кислоты, снижается выработка внутреннего фактора Касла и нарушается всасывание витамина B_{12} [17, 18].

Данные о роли инфекции *H. pylori* в развитии и прогрессировании аутоиммунного гастрита и последующей B_{12} -дефицитной анемии противоречивы. Кластерный семейный анализ и близнецовая конкордантность свидетельствуют о наличии наследственной предрасположенности к аутоиммунному гастриту, но допускается также существование факторов, выступающих в роли триггеров. Была выдвинута гипотеза, что может иметь место феномен «молекулярной мимикрии» между определенными антигенами пилорического хеликобактера и H^+/K^+ АТФазой париетальных клеток с последующей выработкой антител к париетальным клеткам [19].

В литературе приводятся наблюдения, свидетельствующие о положительном влиянии эрадикации инфекции *H. pylori* на течение B_{12} -дефицитной анемии. Так, М.С.А. Marino et al. [20] наблюдали 62-летнего *H. pylori*-позитивного пациента с дефицитом витамина B_{12} . Содержание витамина B_{12} определялось у него исходно, а также через 6 и 12 месяцев после эрадикационной терапии. Уровень цианокобаламина, составлявший исходно 145 пг/мл, возрос через 6 месяцев до 209,8 пг/мл ($p < 0,001$), а через 12 месяцев до 271,2 пг/мл ($p < 0,001$). В эти же сроки достоверно уменьшился средний объем эритроцитов (соответственно, $p < 0,002$ и $p < 0,001$).

Т. Kotera et al. [21] описали больную в возрасте 40 лет с аутоиммунным гастритом и инфекцией *H. pylori*, высоким титром антител к париетальным клеткам (1 : 160), значительно повышенным уровнем гастрина (638 нг/мл) и выраженными атрофическими изменениями слизистой оболочки тела желудка. Контрольное обследование, проведенное спустя 26 месяцев после эрадикации, показало снижение титра антител к париетальным клеткам (1 : 20), нормализацию уровня гастрина (64 нг/мл), а также восстановление главных и париетальных клеток в фундальных железах.

Уменьшение выраженности анемии и повышение уровня витамина B_{12} в крови после успешной эрадикации пилорического хеликобактера отмечали и другие авторы [22–24]. Правда, разный уровень проведенных исследований не позволяет сделать обоснованный вывод об эффективности эрадикационной терапии у больных B_{12} -дефицитной анемией, инфицированных *H. pylori*, и требует продолжения исследований [25, 26].

В литературе опубликованы также работы об отсутствии связи между B_{12} -дефицитной анемией и инфекцией *H. pylori*. А.М. Demir et al. [27]

обследовали 10 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет, у которых были обнаружены антитела к париетальным клеткам и отмечались гистологические признаки аутоиммунного атрофического гастрита. При этом ни у одного пациента не была выявлена инфекция пилорического хеликобактера. Авторы сделали вывод, что эта инфекция не принимает никакого участия в развитии аутоиммунного атрофического гастрита у детей.

Т. Ihara et al. [28] привели наблюдение 73-летней пациентки, у которой эрадикация инфекции *H. pylori* привела в течение 3 лет к развитию и быстрому прогрессированию аутоиммунного гастрита с атрофией слизистой оболочки тела желудка. Авторы предположили, что указанная инфекция в данном случае играла защитную роль в отношении развития аутоиммунного гастрита. По данным проспективного исследования, проведенного в Китае, среди пациентов с положительными антителами к париетальным клеткам распространенность инфекции *H. pylori* была значительно ниже, чем у пациентов без антител к париетальным клеткам (29,3 и 40,7 %; $p = 0,004$) [29].

Несмотря на отсутствие строгой доказательной базы о связи инфекции пилорического хеликобактера и B_{12} -дефицитной анемии, ряд экспертов считают целесообразным проведение эрадикационной терапии у таких пациентов. Так, в положении 13 международного согласительного совещания «Маастрихт VI» (2022), посвященного ведению больных с инфекцией пилорического хеликобактера, говорится о том, что «эрадикация инфекции *H. pylori* рекомендуется у пациентов с железодефицитной анемией с неустановленной причиной, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B_{12} (уровень согласия — 97 %, степень доказательности и сила рекомендации — высокие)» [1].

Экспертный обзор, подготовленный Американской гастроэнтерологической ассоциацией в рамках совершенствования клинической практики по диагностике и лечению атрофического гастрита, содержит рекомендации определения уровня железа и витамина B_{12} , а также антител к париетальным клеткам и фактору Касла у больных с гистологической картиной аутоиммунного гастрита, а также их тестирование на инфекцию *H. pylori* [30]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по аутоиммунному гастриту у взрослых считают целесообразным проведение диагностики инфекции *H. pylori* и эрадикационной терапии при аутоиммунном гастрите (уровень достоверности доказательств — 1, уровень убедительности рекомендаций — А) [31].

Инфекция *Helicobacter pylori* и железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) относится к наиболее частой форме анемий, составляя

среди всех их случаев до 80 % у взрослых и 90 % у детей. Ведущей причиной возникновения ЖДА служат явные или скрытые кровотечения (прежде всего желудочно-кишечные) [32]. Учитывая способность инфекции *H. pylori* вызывать эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе повышать риск их возникновения при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов с последующими геморрагическими осложнениями), ее значение в развитии ЖДА в таких случаях становится очевидным. Но примерно у 15 % пациентов с ЖДА подтвердить наличие источника кровотечений не удастся, и эта форма анемии получила название «железодефицитной анемии с неустановленной причиной» (unexplained iron deficiency anemia) [33]. О роли инфекции *H. pylori* в развитии именно этой формы ЖДА ниже и пойдет речь.

Уже экспериментальные исследования показали, что у мышей, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с неинфицированными мышами отмечаются более низкие показатели сывороточного ферритина ($p < 0,0001$), содержания эритроцитов ($p < 0,0001$), гемоглобина ($p < 0,0001$) и гематокрита ($p < 0,001$) [34]. В ряде работ была отмечена положительная ассоциация между наличием инфекции *H. pylori* и возникновением ЖДА с неустановленной причиной. Сравнение частоты выявления антител к *H. pylori* класса IgG у 79 пациентов с данной формой ЖДА и 30 здоровых лиц контрольной группы показало, что в первой группе она была значительно выше, чем во второй (соответственно 62,03 и 23,33 %; $p = 0,001$) [35].

J.Y. Lee et al. [36] наблюдали 281 человека в возрасте от 22 до 65 лет, из которых 187 имели положительные результаты теста на *H. pylori*. Средние показатели содержания гемоглобина и ферритина у инфицированных лиц были достоверно ниже, чем у неинфицированных, а дефицит железа (уровень сывороточного ферритина < 39 нг/мл) в первой группе встречался достоверно чаще, чем во второй ($p = 0,002$). Исследование по типу «случай — контроль», включавшее 150 пациентов, инфицированных *H. pylori*, и 150 лиц контрольной группы, продемонстрировало, что уровень гемоглобина, эритроцитов и сывороточного железа у больных основной группы был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) [3]. B.V.I. Bille и L.B.K. Mabeku [37], обследовав 842 пациента с синдромом диспепсии, показали, что пациенты, инфицированные *H. pylori*, по сравнению с неинфицированными, имели достоверно более низкий уровень гемоглобина ($p = 0,01$), гематокрита ($p = 0,04$), сывороточного ферритина ($p = 0,03$) и процент насыщения трансферрина железом ($p = 0,04$), а также в 1,5 раза более высокий риск развития ЖДА. В свою очередь, O.A. Al Mu-

tawa et al. [38], сравнив между собой группы лиц, инфицированных и не инфицированных *H. pylori* (общей численностью 510 человек), выявили в первой группе достоверно более низкие показатели содержания гемоглобина ($p < 0,001$), сывороточного ферритина ($p < 0,001$), а также среднего объема эритроцитов ($p < 0,05$) и более высокий риск развития ЖДА (отношение шансов (ОШ) — 3,061).

Метаанализ 15 наблюдательных и 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) привел к заключению, что есть корреляция между наличием инфекции *H. pylori* и развитием ЖДА (ОШ = 2,22; $p < 0,0001$) и что средний уровень гемоглобина и сывороточного ферритина у неинфицированных лиц оказывается достоверно выше, чем в группе инфицированных пациентов (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,0001$) [38]. Позже проведенный систематический обзор 5 перекрестных исследований и 5 РКИ позволил сделать вывод, что инфекция *H. pylori* ассоциируется с более низким уровнем ферритина в сыворотке и более высокой частотой ЖДА [40].

Было установлено, что инфекция *H. pylori* вносит определенный вклад в развитие ЖДА у беременных. Метаанализ 4 исследований, включавших 553 инфицированных и 721 неинфицированную беременную женщину, свидетельствовал о наличии положительной корреляции между наличием данной инфекции и возникновением ЖДА (ОШ = 16,23; $p < 0,0001$) [10].

Особое внимание в литературе уделяется связи инфекции *H. pylori* и ЖДА у больных детского возраста. Y.H. Choe et al. [41] одними из первых показали, что у детей предпубертального и подросткового возраста с ЖДА при применении уреазного теста и гистологического метода в 58,1 % случаев обнаруживается инфекция *H. pylori*. D.M.M. Queiroz et al. [42] обследовали в общей сложности 311 детей (средний возраст — $10,7 \pm 3,2$ года) из стран Латинской Америки (125 — из Бразилии, 105 — из Чили) и Великобритании (81 чел.), которым проводилась ЭГДС в связи с наличием синдрома боли в эпигастрии. Частота обнаружения инфекции *H. pylori* у детей в Латинской Америке была значительно выше, чем в Великобритании (соответственно, 35 и 7 %; $p < 0,001$). Наличие данной инфекции у детей из Латинской Америки коррелировало с низким уровнем ферритина и гемоглобина. Ряд систематических обзоров и метаанализов, опубликованных в 2025 г. и ранее, показали положительную корреляцию между наличием инфекции *H. pylori* и возникновением ЖДА у детей [43–45].

Механизмы, приводящие к развитию ЖДА на фоне инфекции *H. pylori*, остаются пока еще недостаточно изученными. Как известно, низкие показатели интрагастрального pH и аскорбиновая кислота способствуют восстановлению

трехвалентного железа (Fe^{3+}) в двухвалентное (Fe^{2+}) и его последующему всасыванию. Было показано, что у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и ЖДА отмечаются более высокие показатели интрагастрального pH и более низкое содержание аскорбиновой кислоты в желудке по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, а также контрольной группой больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом без ЖДА [46]. По данным ретроспективных когортных исследований, у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом при наличии ЖДА риск развития кишечной метаплазии был выше в 4 раза, чем у пациентов без ЖДА, а также достоверно чаще выявлялись гиперпластические полипы [47, 48].

Длительное течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита может приводить к выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка, приводящей к падению секреции соляной кислоты и снижению всасывания железа [40]. Однако у детей такой путь формирования ЖДА маловероятен. Была высказана гипотеза, что конкурентное потребление железа бактериями *H. pylori* может вести к развитию ЖДА. Гены, кодирующие основные белки внешней клеточной мембраны (major outer membrane proteins, OMPs), вовлечены в механизм поглощения железа данными микроорганизмами. Исследования последних лет показали, что факторы вирулентности *H. pylori* включают в себя специфические OMPs, которые могут принимать участие в патогенезе ЖДА. Суточная потребность детей в железе возрастает в пубертатный период, когда отмечается «скачок роста», и этот физиологический фактор может способствовать развитию ЖДА при инфицировании данными бактериями [49].

Обсуждается роль и других факторов в возникновении ЖДА у детей и подростков. Было обнаружено, что у таких пациентов, по сравнению с лицами контрольной группы без ЖДА, бактерии *H. pylori* характеризуются более высокой экспрессией гена *sabA*, кодирующего адгезин, связывающий сиаловую кислоту, что может способствовать развитию ЖДА у представителей данной возрастной группы [50].

У детей в развитии ахлоргидрии важную роль может играть повышение в желудке уровня интерлейкина 1- β и фактора некроза опухоли альфа. Интерлейкин 1- β способствует повышению синтеза гепсидина, блокирующего выход железа из макрофагов [51]. Исследование 350 детей школьного возраста продемонстрировало, что при наличии положительного теста на инфекцию *H. pylori* уровень гепсидина в сыворотке оказывается выше, чем при его отрицательном результате и что существует корреляция между высоким уровнем гепсидина и дефицитом железа [52]. Было обнаружено, что у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом уровень гепсидина в лимфоцитах слизистой оболочки

желудка оказывается выше, чем у неинфицированных лиц [53].

Во многих работах изучалось влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на течение ЖДА. Уже в одной из первых публикаций было отмечено, что успешная эрадикационная терапия у 15-летнего подростка с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и ЖДА способствовала восстановлению нормального уровня гемоглобина без применения препаратов железа [54]. Sh. Gheibi et al. [55] описали 4 детей школьного возраста, инфицированных *H. pylori*, с тяжелой анемией, рефрактерной к лечению препаратами железа. Эффективная эрадикационная терапия привела к нормализации у этих пациентов уровня гемоглобина и железа в крови.

J.H. Choe et al. [41] наблюдали 25 больных предпубертатного и подросткового возраста, инфицированных *H. pylori*. Пациенты были распределены на три группы. Больные первой группы получали в течение 2 недель эрадикационную терапию (ингибиторы протонного насоса, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат, метронидазол) в комбинации с сульфатом железа, пациенты второй группы — эрадикационную терапию в течение 2 недель и плацебо в течение 8 недель, пациенты третьей группы — сульфат железа в течение 8 недель и плацебо в течение 2 недель. Уровень гемоглобина у пациентов первой и второй групп через 8 недель оказался достоверно выше, чем у больных третьей группы ($p = 0,0086$).

Показательные результаты были получены D.M. El Demerdash et al. [56]. Они наблюдали 64 пациентов с ЖДА с неустановленной причиной, инфицированных *H. pylori*. Больные были разделены на две группы (по 32 человека в каждой). Пациенты первой группы получали в течение 14 дней стандартную тройную эрадикационную терапию и далее препараты железа в течение 3 месяцев, больные второй группы получали только препараты железа в течение 3 месяцев. После окончания лечения в группе пациентов, которым была проведена эрадикация, отмечалось достоверное повышение уровня гемоглобина ($p < 0,001$), среднего объема эритроцитов ($p < 0,001$), а также содержания железа и ферритина в сыворотке крови ($p < 0,001$). В группе больных, получавших только препараты железа, также наблюдалась положительная динамика, касавшаяся приведенных показателей, однако она была недостоверной. Повышение гемоглобина, среднего объема эритроцитов и сывороточного ферритина после успешной эрадикации было отмечено и другими авторами [3, 40, 57].

Все же не во всех работах была подтверждена связь между ЖДА с неустановленной причиной и наличием инфекции *H. pylori*. Так, у 135 монгольских песчанок, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*, через 18 месяцев после

инфицирования было проведено сравнение показателей красной крови. Уровень гемоглобина и содержание эритроцитов в обеих группах статистически достоверно не различались [58].

В Канаде было проведено исследование в этнической группе инуитов (2550 человек старше 18 лет), которое продемонстрировало, что антитела к пилорическому хеликобактеру выявлялись у пациентов с ЖДА с неустановленной причиной и контрольной группе лиц без ЖДА одинаково часто (соответственно в 71 и 74 % случаев, $p = 0,189$) [59].

S. John et al. [60] сравнили показатели красной крови у лиц, инфицированных (103 человека) и не инфицированных (420 человек) *H. pylori*. Уровень гемоглобина и сывороточного ферритина в указанных группах достоверно не различался (соответственно $p = 0,27$ и $p = 0,74$). Дефицит железа в первой группе обнаружился в 11,7 % случаев, во второй — в 13,3 % ($p = 0,26$). Динамическое наблюдение за *H. pylori*-инфицированными пациентами с ЖДА, получившими и не получившими эрадикационную терапию, продолжавшееся в течение 2 лет, не выявило различий в частоте ЖДА в обеих группах, которая сохранялась соответственно у 24,3 и 26,5 % пациентов ($p = 0,71$) [61].

Отсутствие связи между инфекцией *H. pylori* и ЖДА было отмечено и в педиатрической практике. Так, M. Zahmatkeshan et al. [62] наблюдали 71 ребенка школьного возраста с синдромом диспепсии, у которых отсутствовала целиакия, а при ЭГДС были исключены заболевания, протекающие с кровопотерей. Инфекция *H. pylori* была выявлена в 59,1 % случаев. Частота ЖДА у инфицированных и неинфицированных пациентов статистически достоверно не различалась (соответственно 26,2 и 14,3 %, $p = 0,48$). Хотя уровень гемоглобина у *H. pylori*-отрицательных детей был достоверно выше, различий в уровне сывороточного железа и ферритина, показателях среднего объема эритроцитов и общей железосвязывающей способности сыворотки в обеих группах больных выявлено не было. Авторы сделали вывод, что инфекция *H. pylori* не играет роли в развитии ЖДА в иранской популяции у детей школьного возраста.

Тем не менее в клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов по лечению инфекции *H. pylori* указывается, что эта инфекция может играть роль в развитии ЖДА с неустановленной причиной [63]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых считают целесообразным назначение эрадикационной терапии при ЖДА (уровень достоверности доказательств — 1, уровень убедительности рекомендаций — В) [64]. Положение 13 международного согласительного совещания «Маастрихт VI» (2022) гласит: «Эрадикация инфекции *H. pylori* рекомендуется у пациентов с железодефицитной анемией с неустановленной причиной, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂ (уровень согласия — 97 %, степень доказательности и сила рекомендации — высокие)» [1].

Заключение

Таким образом, большинство опубликованных в настоящее время работ свидетельствует о возможной этиологической роли инфекции *H. pylori* в развитии ЖДА, особенно ее форм с неустановленной причиной, что делает целесообразным тестирование таких больных на наличие данной инфекции и проведение последующей эрадикационной терапии. Механизмы возникновения дефицита железа в случаях хеликобактерной инфекции требуют дальнейшего изучения.

Целесообразность тестирования пациентов с B₁₂-дефицитной анемией на наличие инфекции *H. pylori* определяется высокой частотой обнаружения у них выраженного атрофического гастрита, повышающего риск развития рака желудка. Своевременно проведенная эрадикационная терапия, как подчеркивалось в уже упоминавшемся международном согласительном совещании «Маастрихт VI», позволяет достичь обратного развития атрофических изменений. Проблема взаимосвязи инфекции *H. pylori* и B₁₂-дефицитной анемии имеет важное клиническое значение и требует дальнейших исследований.

Литература / References

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou I.-M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
2. O'Connor H.J., Axon A.T., Dixon M.F. Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2(8411):1091. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91523-X
3. Mwafy S.N., Afana W.M. Hematological parameters, serum iron and vitamin B₁₂ levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: A case-control study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(2):160–5. DOI: 10.1016/j.htct.2017.11.010
4. Rahman Y.A., Ahmed L.A., Hafez R.M.M., Ahmed R.M.M. *Helicobacter pylori* and its hematological effect. *Egypt J Intern Med*. 2019;31:332–42. DOI: 10.4103/ejim.ejim_103_18
5. Savari A.S., Farraj M.A., Hamoudi W., Essawi T.A. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B₁₂ deficiency. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(5):346–9. DOI: 10.3855/jidc.194
6. Sağlam N.Ö., Civan H.A. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on inflammatory markers and hematological parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(3):969–79. DOI: 10.26355/eurrev_202302_31190
7. Ayyesh M.H., Jadalal K., Awadi E.A., Alawneh K., Khassawneh B. Association between vitamin B₁₂ level and anti-parietal cells and anti-intrinsic factor antibodies

- ies among adult Jordanian patients with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(6):629–32. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.01.009
8. Shuval-Sudai O., Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B₁₂ levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(2):130–3. DOI: 10.1097/00004836-200302000-00008
9. Presotto F., Sabini B., Cecchetto A., Plebani M., De Lazari F., Pedini B., et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: Is there a link? *Helicobacter.* 2003;8(6):578–84. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2003.00187.x
10. Afsar M.N.A., Jhinu Z.N., Bhuiyan M.A.I., Islam Z., Siddiqua T.J. *Helicobacter pylori* infection and micronutrient deficiency in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000490. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000490
11. Yula E., Koksai F. Autoimmune extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: A bundle of conflicts. *J Immunol Clin Microbiol.* 2016;1(1):22–30. DOI: 10.5455/jicm.10.20160627
12. Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009;15(41):5121–8. DOI: 10.3748/wjg.15.5121
13. Rodrigues-Castro K.J., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):88–92. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7921
14. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P., et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–32. DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.016
15. Desai H.G., Gupta P.A. *Helicobacter pylori* link to pernicious anaemia. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:857–9.
16. Amedeu A., Bergman M.P., Appelmek B.J., Azzuri A., Benagiano M., Tamburini C., et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003;198(8):1147–56. DOI: 10.1084/jem.20030530
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
18. Lento M.V., Rugge M., Lahner E., Micelo E., Toh B.-H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
19. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771
20. Marino M.C.A., de Oliveira C.A., Rocha A.M.C., Rocha G.A., Clementino N.C.D., Antunes L.F., et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut.* 2007;56(4):469–74. DOI: 10.1136/gut.2006.095125
21. Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of autoimmune gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastroenterol.* 2023;17(1):34–40. DOI: 10.1159/000528388
22. Kaptan K., Beyan C., Ural A.U., Cetin T., Avcu F., Gulsen M., et al. *Helicobacter pylori* – is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1349–53. DOI: 10.1001/archinte.160.9.1349
23. Ali H., Shariq T., Naseeb F., Rahman A.S., Jamal Q., Siddiqui M. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency among *H. pylori*-positive patients presenting with functional dyspepsia at a tertiary care hospital in Karachi. *SN Compr Clin Med.* 2025;7:366. DOI: 10.1007/s42399-025-02175-w
24. Cai X., Li X., Jin Y., Zhang M., Xu Y., Liang C., et al. Vitamins and *Helicobacter pylori*: An updated comprehensive meta-analysis and systematic review. *Front Nutr.* 2022;8:781333. DOI: 10.3389/fnut.2021.781333
25. Tsay F.-W., Hsu P.-J. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):65. DOI: 10.1186/s12929-018-0469-6
26. Allakky A. Exploring the association of *Helicobacter pylori* with anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibodies in pernicious anemia: A systematic review. *Cureus.* 2023;15(9):e45887. DOI: 10.7759/cureus.45887
27. Demir A.M., Ateş B.B., Hizal G., Yarmar A., Tuna Kırışçioğlu C., Oğuz A.S., et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter.* 2020;25(5):e12716. DOI: 10.1111/hel.12716
28. Ihara T., Ihara N., Kushima R., Haruma K. Rapid progression of autoimmune gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med.* 2023;62(11):1603–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.0533-22
29. Li M., Huang Y., Liang X., Li X., Lu H. The prevalence and associated factors of autoimmune gastritis: Single-center, hospital-based prospective study in China. *BMC Gastroenterol.* 2025;26(1):12. DOI: 10.1186/s12876-025-04491-w
30. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Сторонова О.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(6):115–36. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Storonoza O.A., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(6):115–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-136
32. Железододефицитная анемия. Клинические рекомендации Национального гематологического общества и Национального общества детских гематологов, онкологов. Рубрикатор министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Iron deficiency anemia. Guidelines of the National Hematology Society and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Rubricator of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (In Russ.)].
33. Herschko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014;123(3):326–33. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512624
34. Burns M., Muthupalani S., Ge Z., Wang T.C., Bakthavatchalu V., Cunningham C., et al. *Helicobacter pylori* infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142630. DOI: 10.1371/journal.pone.0142630
35. Nasif W.A., Ali A.S.E., Alamodi H.S., Alrefai A.A., Alzubedi A.A., Almasoudi H.S., et al. Impact of *Helicobacter pylori* on hematological parameters among Saudi population. *Saudi Med J.* 2021;42(6):643–8. DOI: 10.15537/smj.2021.42.6.20210103
36. Lee J.Y., Kim S.E., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim J.H., et al. *Helicobacter pylori* infection and iron de-

- iciency in non-elderly adults participating in a health check-up program. *Korean J Intern Med.* 2022;37(2):304–12. DOI: 10.3904/kjim.2020.433
37. Bille B.B.E., Mabeku L.B.K. Relationship between active *Helicobacter pylori* infection and anemia, iron deficiency, iron deficiency anemia: A cross-sectional study in a sub-Saharan setting. *JGH Open.* 2022;6(8):554–68. DOI: 10.1002/jgh3.12787
 38. Al Mutawa O.A., Izhari M.A., Alharbi R.A., Sinddi A.A.A., Algarni A.M., Alotaibi F., et al. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection-associated anemia in the Asir region, Saudi Arabia. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2404. DOI: 10.3390/diagnostics13142404
 39. Qu X.-H., Huang X.-Lu, Xiong P., Zhu C.-Y., Huang Y.-L., Lu L.G., et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):886–96. DOI: 10.3748/wjg.v16.i7.886
 40. Saju J.M., Mandal N., Kham N., Shahid R., Naik S.S., Ramphall S., et al. Is *Helicobacter pylori* a reason for unexplained iron deficiency anemia: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(9):e29112. DOI: 10.7759/cureus.29112
 41. Choe Y.H., Kim S.K., Son B.K., Lee D.H., Hong Y.C., Pai S.Y. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter.* 1999;4(2):135–9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.98066.x
 42. Queiroz D.M.M., Harris P.R., Sanderson I.R., Windle H.J., Walker M.M., Rocha A.M.C., et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: An international multi-centered study. *PLoS One.* 2013;8(7):e68833. DOI: 10.1371/journal.pone.0068833
 43. Gheibi Sh., Farrokh-Ealamlou H.R., Noroozi N., Pakniyat A. Refractory iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection in pediatrics: A review. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2015;5(1):50–64.
 44. Wang Z., Tan W., Xiong H., Huang J., Wei H., Li M., et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency anemia in children: A systematic review and meta-analysis with early intervention implications. *Front Microbiol.* 2025;16:1541011. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1541011
 45. Walle M., Tesfaye A., Agidew M.M., Semaw M., Mekuria S., Getu F. The association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of anemia in children: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):23. DOI: 10.1186/s12879-024-10427-8
 46. Annibale B., Capurso G., Lahner E., Passi S., Ricci R., Magglo F., et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anemia. *Gut.* 2003;52(4):496–501. DOI: 10.1136/gut.52.4.496
 47. Patterson S., Emerson J., Brown H., Alagesan P., Labriola C., Zuzul R., et al. Iron deficiency anemia is associated with gastric intestinal metaplasia in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Gastro Hep Adv.* 2025;5(3):100852. DOI: 10.1016/j.gastha.2025.100852
 48. Lee H.T., Lee A.Y., Hong H., Seo J.Y. Endoscopic predictors of iron deficiency in *Helicobacter pylori* gastritis: A Kyoto classification-based study. *Clin Endosc.* 2026;59(1):79–88. DOI: 10.5946/ce.2025.175
 49. Kato S., Gold B.D., Kato A. *Helicobacter pylori*-associated iron deficiency anemia in childhood and adolescence-pathogenesis and clinical management strategy. *J Clin Med.* 2022;11(24):7351. DOI: 10.3390/jcm11247351
 50. Kato S., Osaki T., Ramiya S., Zhang X.-S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017;12(8):e0184046. DOI: 10.1371/journal.pone.0184046
 51. Pacifico L., Osborn J.F., Tromba V., Romaggioli S., Bascetta S., Chiesa C. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: A critical update. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1379–401. DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379
 52. Mendoza E., Dugue X., Hernandez Franco J.I., Reyes Maldonado E., Moran S., Martinez G., et al. Association between active *H. pylori* infection and iron deficiency assessed by serum hepcidin levels in school-age children. *Nutrients.* 2019;11(9):2141. DOI: 10.3390/nu11092141
 53. Nishigaki Y., Sato Y., Sato H., Iwafuchi M., Terai S. Influence of *Helicobacter pylori* infection on hepcidin expression in the gastric mucosa. *Kurume Med J.* 2023;68(2):107–13. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS682011
 54. Blecker U., Renders F., Lanciers S., Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr.* 1991;150:560–1. DOI: 10.1007/BF02072207
 55. Gheibi Sh., Noroozi M., Hejazi S., Karamyyar M., Farrokh-Eslamlou H. Severe anemia and *Helicobacter pylori* infection in school age children: A case report. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2016;6(1):64–9.
 56. El Demerdash D.M., Ibrahim H., Hassan D.M., Moustafa H., Tawfik N.M. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: An Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(3):219–25. DOI: 10.1016/j.htct.2018.02.001
 57. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1):e12330. DOI: 10.1111/hel.12330
 58. Xie C., Xu L.-Y., Yang Z., Lu N.-H. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12308–12. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12308
 59. Jamieson J.A., Weiler H.A., Kuhnlein H.V., Ege-land G.M. Prevalence of unexplained anaemia in Inuit men and Inuit post-menopausal women in Northern Labrador: International Polar Year Inuit Health Survey. *Can J Public Health.* 2016;107(1):e81–7. DOI: 10.17269/cjph.107.5173
 60. John S., Baltodano J.D., Mehta N., Mark K., Murthy U. Unexplained iron deficiency anemia: Does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018;6(3):215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001
 61. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.V., Wei J.C., Jodesty Y., Pham H.-V. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J.* 2019;23(18):195. DOI: 10.7812/TPP/18-195
 62. Zahmatkeshan M., Karimi M., Geramizadeh B., Eslaminasab S., Esmailnejad A., Safarpour A.R. Association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in school-aged Iranian children. *Indian Pediatr.* 2019;56(5):387–9.
 63. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
 64. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maksnastia@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Бенуни Нона Артемовна — студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nona.benuni@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Шептулин А.А.
Подбор и анализ литературы: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Бенуни Н.А.
Написание рукописи: Шептулин А.А., Кардашева С.С.
Редактирование: Шептулин А.А., Кардашева С.С.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кардашева С.С., Курбатова А.А.

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Nona A. Benuni — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nona.benuni@rambler.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Sheptulin A.A.
Collection and processing of the material: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Benuni N.A.
Writing of the text: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S.
Editing: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S.
Proof checking and approval with authors: Kardasheva S.S., Kurbatova S.S.

Поступила: 16.03.2025 Принята: 27.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 16.03.2025 Accepted: 27.02.2026 Published: 30.04.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Role of *Helicobacter pylori* Infection in Iron Deficiency and B₁₂ Deficiency Anemia

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasia A. Kurbatova, Nona A. Benuni

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to review the current literature on the potential link between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and iron deficiency and vitamin B₁₂ deficiency anemia.

Key points. Published studies have shown that iron deficiency anemia of unknown cause may be due to *H. pylori* infection, especially in pediatric practice. This infection can lead to impaired iron absorption through various mechanisms. Eradicating *H. pylori* infection can contribute to restoring normal red blood cell parameters. Additionally, patients infected with *H. pylori* have lower blood levels of vitamin B₁₂ compared to uninfected individuals. The mechanisms contributing to impaired vitamin B₁₂ absorption in patients with *H. pylori* infection may be associated with the progression of multifocal atrophic gastritis, as well as the production of antibodies against parietal cells and intrinsic factor. Many national gastroenterology societies and consensus meetings recommend testing for *H. pylori* infection patients with iron deficiency anemia or B₁₂ deficiency anemia of unknown origin and, if positive, eradicating it.

Conclusion. There is a positive association between *H. pylori* infection and the development of unexplained iron deficiency anemia. The relationship between *H. pylori* infection and vitamin B₁₂ deficiency anemia has not been sufficiently studied and requires further research.

Keywords: iron deficiency anemia, B₁₂ deficiency anemia, *Helicobacter pylori* infection, eradication

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Benuni N.A. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in Iron Deficiency and B₁₂ Deficiency Anemia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;36(2):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-104-112>

Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной и B₁₂-дефицитной анемии

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова, Н.А. Бенуни

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: провести анализ современных данных литературы, касающихся возможной связи инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с развитием железодефицитной и B₁₂-дефицитной анемии.

Основные положения. В опубликованных работах показано, что во многих случаях (особенно в педиатрической практике) железодефицитная анемия с неустановленной причиной может быть обусловлена наличием инфекции *H. pylori*, которая с помощью различных механизмов может приводить к нарушению всасывания железа. Эрадикация этой инфекции способствует восстановлению нормальных показателей красной крови. Кроме этого, у больных, инфицированных *H. pylori*, отмечается более низкий уровень витамина B₁₂ в крови по сравнению с неинфицированными лицами. Механизмы, способствующие нарушению всасывания витамина B₁₂ у пациентов с инфекцией *H. pylori*, могут быть связаны с прогрессированием мультифокального атрофического гастрита, а также с выработкой антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. Рекомендации многих национальных гастроэнтерологических обществ и согласительных совещаний считают целесообразным проведение у пациентов, имеющих железодефицитную или B₁₂-дефицитную анемию с неустановленной причиной, тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией.

Заключение. Существует положительная связь между инфекцией *H. pylori* и возникновением железодефицитной анемии с неустановленной причиной. Проблема связи между инфекцией *H. pylori* и B₁₂-дефицитной анемией изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, B₁₂-дефицитная анемия, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Бенуни Н.А. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной и B₁₂-дефицитной анемии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-104-112>

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is now understood to be a major cause of diseases like chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, and gastric MALT lymphoma. At the same time, a positive association has been noted between *H. pylori* infection and the development of some non-gastroenterological diseases, including blood disorders: iron deficiency anemia of unknown cause, immune thrombocytopenia, and vitamin B₁₂ deficiency anemia [1].

Helicobacter pylori infection and vitamin B₁₂ deficiency anemia

H.J. O'Connor et al. published the first report on the possible role of *Helicobacter pylori* in the development of autoimmune gastritis associated with vitamin B₁₂ deficiency in 1984 [2]. Subsequently, several studies were carried out to evaluate the relationship between *H. pylori* infection and cyanocobalamin levels. For example, a case-control study involving 150 patients infected with *H. pylori* and 150 individuals in the control group showed that hemoglobin and red blood cell levels, as well as iron and vitamin B₁₂ in blood serum in the study group were significantly lower than in the control group. Vitamin B₁₂ and iron levels increased significantly after 14 days of standard triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin [3].

An examination of 50 patients aged 18 to 75 years infected with *H. pylori* compared with 50 patients in a control group revealed that vitamin B₁₂ levels in the study group were significantly lower than in the control group. Therefore, it was suggested that this infection may cause vitamin B₁₂ deficiency, and such patients should undergo eradication therapy [4]. A.S. Sarari et al. [5] also demonstrated that vitamin B₁₂ in *H. pylori*-infected patients was significantly lower than in uninfected patients, with 67.4 % of patients having levels below normal values (<200 ng/mL).

N.Ö. Saglam et al. [6] studied 522 children and adolescents with dyspeptic symptoms. *H. pylori* bacteria were detected in gastric mucosal biopsies of 24.5 % of them. These patients had significantly lower vitamin B₁₂ levels than those without these microorganisms. M.H. Ayesh et al. [7] examined 100 patients who underwent esophagogastroduodenoscopy. *Helicobacter pylori* was detected in 81 patients, while 19 patients tested negative for it. Among *H. pylori*-positive patients, antibodies against parietal cells were detected in 9.9 % of cases, and antibodies against Castle's intrinsic factor in 18.5 %. None of the *H. pylori*-negative patients tested positive for these antibodies.

An analysis of the correlation between vitamin B₁₂ levels and *Helicobacter pylori* infection revealed that *H. pylori* infection was significantly more prevalent among individuals with borderline (145–180 pg/mL) or low-normal (180–250 pg/mL) vitamin B₁₂ levels than among those with levels exceeding 250 pg/mL (present in 92 and 89 % of patients, respectively, and in 51 % of cases, $p < 0.0001$) [8].

F. Presotto et al. [9] observed 79 patients who had no clinical symptoms but tested positive for parietal cell antibodies. Twenty-four of them were diagnosed with vitamin B₁₂ deficiency anemia. The control group consisted of 66 individuals without antibodies to parietal cells. *H. pylori* infection was detected in 46 patients in the main group (58 %). In the control group, it was detected in 26 individuals (39 %) ($p = 0.03$). In patients with severe atrophy of gastric mucosa, *Helicobacter pylori* infection was diagnosed in only 19 % of cases.

Not all authors confirmed lower levels of vitamin B₁₂ in individuals infected with *Helicobacter pylori*. For example, a systematic review and meta-analysis of studies involving 1,274 pregnant women demonstrated a positive association between *H. pylori* infection and iron deficiency. However, there was no positive correlation between this infection and vitamin B₁₂ deficiency [10].

A number of studies have examined the mechanisms by which *H. pylori* infection may contribute to the development of vitamin B₁₂ deficient anemia. In chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, the functional activity of parietal cells decreases and hypochlorhydria develops, leading to impaired absorption of cyanocobalamin [11]. The progression of the inflammatory process in the gastric mucosa, associated with the long-term persistence of *Helicobacter pylori* within it, leads to the development of multifocal atrophic gastritis with parietal cell atrophy, which results in a decrease in the production of intrinsic factor [12–14]. It is believed that in *H. pylori*-associated gastritis, there is a specific group of patients with a genetic predisposition to produce antibodies against Castle's intrinsic factor [15]. Finally, *H. pylori* infection leads to the activation of CD4⁺ T cells, which promote the production of antibodies against parietal cells [16].

As is known, the morphological substrate leading to the development of B₁₂-deficient anemia is autoimmune gastritis, characterized by progressive atrophy of the gastric body mucosa while the antral mucosa remains relatively intact. In autoimmune gastritis, H⁺/K⁺-ATPase

serves as the main autoantigen, promoting the production of antibodies against parietal cells, resulting in decreased hydrochloric acid secretion, reduced production of intrinsic factor and impaired absorption of vitamin B₁₂ [17, 18].

Data on the role of *H. pylori* infection in the development and progression of autoimmune gastritis and subsequent B₁₂ deficiency anemia are contradictory. Cluster family analysis and twin concordance suggest the presence of a hereditary predisposition to autoimmune gastritis, but the existence of factors acting as triggers is also possible. It has been hypothesized that a phenomenon of “molecular mimicry” may occur between certain antigens of *Helicobacter pylori* and the H⁺/K⁺-ATPase of parietal cells, leading to the production of antibodies against parietal cells [19].

The literature contains evidence suggesting that eradicating *H. pylori* has a positive effect on the course of B₁₂ deficient anemia. For example, M.S.A. Marino et al. [20] observed a 62-year-old *H. pylori*-positive patient with vitamin B₁₂ deficiency. Vitamin B₁₂ levels were measured at baseline, as well as 6 and 12 months after eradication therapy. The cyanocobalamin level, which was 145 pg/mL at baseline, increased to 209.8 pg/mL after 6 months ($p < 0.001$) and to 271.2 pg/mL after 12 months ($p < 0.001$). During the same periods, the mean corpuscular volume decreased significantly ($p < 0.002$ and $p < 0.001$, respectively).

T. Kotera et al. [21] described a 40-year-old female patient with autoimmune gastritis and *H. pylori* infection, a high titer of antibodies against parietal cells (1 : 160), significantly elevated gastrin levels (638 ng/mL), and marked atrophic changes in the gastric mucosa. A follow-up examination conducted 26 months after eradication showed a decrease in the parietal cell antibody titer (1 : 20), normalization of gastrin levels (64 ng/mL), as well as regeneration of chief and parietal cells in the fundic glands. A reduction in the severity of anemia and an increase in blood vitamin B₁₂ levels following successful eradication of *Helicobacter pylori* have also been reported by other authors [22–24]. However, the varying quality of the studies conducted does not allow for a well-founded conclusion regarding the efficacy of eradication therapy in patients with B₁₂ deficient anemia infected with *H. pylori* and requires further research [25, 26].

The literature also includes studies reporting no association between B₁₂ deficiency anemia and *H. pylori* infection. A.M. Demir et al. [27] examined 10 children and adolescents aged 5 to

18 years who tested positive for parietal cell antibodies and exhibited histological features of autoimmune atrophic gastritis. However, no patient was found to have *Helicobacter pylori* infection. The authors concluded that this infection plays no role in the development of autoimmune atrophic gastritis in children.

T. Ihara et al. [28] reported the case of a 73-year-old female patient in whom eradication of *H. pylori* infection led, over a 3-year period, to the development and rapid progression of autoimmune gastritis with atrophy of the gastric body mucosa. The authors suggested that the infection played a protective role against the development of autoimmune gastritis. According to a prospective study conducted in China, among patients with positive parietal cell antibodies, the prevalence of *H. pylori* infection was significantly lower than in patients without parietal cell antibodies (29.3 and 40.7 %, $p = 0.004$) [29].

Despite the lack of a robust evidence base linking *Helicobacter pylori* infection to vitamin B₁₂ deficiency anemia, a number of experts consider eradication therapy appropriate for such patients. Thus, in Statement 13 of the International Consensus Meeting “Maastricht VI” (2022), dedicated to the management of patients with *Helicobacter pylori* infection, it is stated that “*H. pylori* eradication is recommended for patients with vitamin B₁₂ deficiency (agreement — 97 %, level of evidence and strength of recommendation — high)” [1].

An expert review prepared by the American Gastroenterological Association as part of efforts to improve clinical practice in the diagnosis and treatment of atrophic gastritis includes recommendations for measuring iron and vitamin B₁₂, as well as antibodies to parietal cells and Castle’s factor in patients with a histological picture of autoimmune gastritis, and testing them for *H. pylori* infection [30]. The Russian Gastroenterological Association’s clinical guideline on autoimmune gastritis in adults recommends testing for *Helicobacter pylori* infection and administering eradication therapy in cases of autoimmune gastritis (level of evidence — 1; strength of recommendation — A) [31].

***Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia**

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common form of anemia, accounting for up to 80 % of all cases in adults and 90 % in children. The leading cause of IDA is overt or occult bleeding (primarily gastrointestinal) [32]. Given *H. pylori*’s ability to cause erosive and

ulcerative lesions of the stomach and duodenum (including increasing the risk of their development when taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with subsequent hemorrhagic complications), its role in the development of IDA in such cases becomes evident. However, in approximately 15 % of patients with IDA, the source of bleeding cannot be identified, and this form of anemia is referred to as unexplained iron deficiency anemia [33]. The role of *H. pylori* infection in the development of this specific form of IDA will be discussed below.

Previous experimental studies have shown that *H. pylori*-infected mice have lower levels of serum ferritin, red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit compared to uninfected mice ($p < 0.0001$). [34]. Several studies have noted a positive association between *H. pylori* infection and the onset of IDA of unknown cause. A comparison of the prevalence of IgG antibodies to *H. pylori* in 79 patients with this form of IDA and 30 healthy individuals in the control group showed that it was significantly higher in the former group than in the latter (62.03 % and 23.33 %, respectively; $p = 0.001$) [35].

J.Y. Lee et al. [36] studied 281 individuals aged 22 to 65 years, of whom 187 tested positive for *H. pylori*. The mean hemoglobin and ferritin levels in infected individuals were significantly lower than in uninfected individuals, and iron deficiency (serum ferritin level < 39 ng/mL) was significantly more common in the first group than in the second ($p = 0.002$). A case-control study involving 150 patients infected with *H. pylori* and 150 control subjects demonstrated that hemoglobin, red blood cell, and serum iron levels in the study group were significantly lower than in the control group ($p < 0.001$) [3]. B. Bille and L. Mabeku [37] examined 842 patients with dyspepsia syndrome and found that those infected with *H. pylori* had significantly lower levels of hemoglobin, hematocrit, serum ferritin, and transferrin iron saturation than uninfected patients. They also had a 1.5-fold higher risk of developing IDA. In turn, O.A. Al Mutawa et al. [38], comparing groups of individuals infected and uninfected with *H. pylori* (a total of 510 people), found significantly lower levels of hemoglobin ($p < 0.001$), serum ferritin ($p < 0.001$), and mean corpuscular volume ($p < 0.05$), as well as a higher risk of developing IDA (odds ratio (OR) – 3.061).

A meta-analysis of 15 observational and 5 randomized controlled trials (RCTs) concluded that there is a correlation between *H. pylori* infection and the development of IDA (OR = 2.22; $p < 0.0001$) and that the mean

levels of hemoglobin and serum ferritin in uninfected individuals are significantly higher than in the group of infected patients ($p < 0.01$ and $p < 0.0001$, respectively) [39]. A subsequent systematic review of 5 cross-sectional studies and 5 RCTs concluded that *H. pylori* infection is associated with lower serum ferritin levels and a higher prevalence of IDA [40].

It has been established that *H. pylori* infection contributes to the development of iron-deficiency anemia in pregnant women. A meta-analysis of four studies involving 553 infected and 721 uninfected pregnant women demonstrated a positive correlation between this infection and iron deficiency anemia (OR = 16.23; $p < 0.0001$) [10]. Particular attention in the literature is paid to the association between *H. pylori* infection and IDA in pediatric patients. Y.H. Choe et al. [41] were among the first to show that in preadolescent and adolescent children with IDA, *H. pylori* infection was detected in 58.1 % of cases using urease test and histological methods. D.M.M. Queiroz et al. [42] examined a total of 311 children (mean age – 10.7 ± 3.2 years) from Latin American countries (125 from Brazil, 105 from Chile) and the United Kingdom (81 children) who underwent upper endoscopy due to epigastric pain syndrome. The prevalence of *H. pylori* infection in children in Latin America was significantly higher than in the United Kingdom (35 and 7 %, respectively; $p < 0.001$). The presence of this infection in children from Latin America correlated with low levels of ferritin and hemoglobin. A number of systematic reviews and meta-analyses published in 2025 and earlier demonstrated a positive correlation between *H. pylori* infection and the development of IDA in children [43–45].

The mechanisms leading to the development of IDA against the backdrop of *H. pylori* infection remain insufficiently studied. As is known, low intragastric pH levels and ascorbic acid promote the reduction of ferric iron (Fe^{3+}) to ferrous iron (Fe^{2+}) and its subsequent absorption. It has been shown that patients with *H. pylori*-associated gastritis and IDA have higher intragastric pH levels and lower ascorbic acid levels in the stomach compared to a control group of healthy individuals, as well as a control group of patients with *H. pylori*-associated gastritis without IDA [46]. According to retrospective cohort studies, in patients with *H. pylori*-associated gastritis and duodenal ulcer, the risk of developing intestinal metaplasia was four times higher than in patients without duodenal ulcer, and

hyperplastic polyps were detected significantly more frequently [47, 48].

A chronic course of *H. pylori*-associated gastritis can lead to severe atrophy of the gastric mucosa, resulting in a decrease in hydrochloric acid secretion and reduced iron absorption [40]. However, this mechanism of iron deficiency anemia is unlikely in children. It has been hypothesized that competitive iron uptake by *H. pylori* may lead to the development of IDA. Genes encoding major outer membrane proteins (OMPs) are involved in the iron uptake mechanism of these microorganisms. Recent studies have shown that *H. pylori* virulence factors include specific OMPs that may be involved in the pathogenesis of IDA. Children's daily iron requirements increase during puberty, a period marked by a "growth spurt", and this physiological factor may contribute to the development of IDA upon infection with these bacteria [49].

The role of other factors in the onset of IDA in children and adolescents is also being discussed. It has been found that in such patients — compared to individuals in the control group without IDA — *H. pylori* bacteria are characterized by higher expression of the *sabA* gene, which encodes an adhesin that binds sialic acid, which may contribute to the development of IDA in this age group [50].

In children, increased levels of interleukin 1 β and tumor necrosis factor alpha in the stomach may play an important role in the development of achlorhydria. Interleukin 1 β promotes increased synthesis of hepcidin, which blocks the release of iron from macrophages [51]. A study of 350 school-aged children demonstrated that in the presence of a positive test for *H. pylori* infection, serum hepcidin levels are higher than with a negative result, and that there is a correlation between high hepcidin levels and iron deficiency [52]. It was found that in patients with *H. pylori*-associated gastritis, the level of hepcidin in gastric mucosal lymphocytes is higher than in uninfected individuals [53].

Many studies have investigated the effect of *H. pylori* eradication on the course of iron-deficiency anemia. As early as one of the first publications, it was noted that successful eradication therapy in a 15-year-old adolescent with *H. pylori*-associated gastritis and iron-deficiency anemia contributed to the restoration of normal hemoglobin levels without the use of iron supplements [54]. Sh. Gheibi et al. [55] described 4 school-aged children infected with *H. pylori* who had severe anemia refractory to iron therapy. Effective eradication therapy led to the normalization of hemoglobin and serum iron levels in these patients.

J.H. Choe et al. [41] observed 25 preadolescent and adolescent patients, infected with *H. pylori*. The patients were divided into three groups. Patients in the first group received eradication therapy for 2 weeks (proton pump inhibitors, amoxicillin, bismuth tricalcium dicitrate, metronidazole) in combination with iron sulfate; patients in the second group received eradication therapy for 2 weeks and a placebo for 8 weeks; patients in the third group received iron sulfate for 8 weeks and a placebo for 2 weeks. Hemoglobin levels in patients in the first and second groups after 8 weeks were significantly higher than in patients in the third group ($p = 0.0086$).

Significant results were obtained by D.M. El Demerdash et al. [56]. They observed 64 patients with IDA of unknown cause who were infected with *H. pylori*. The patients were divided into two groups (32 patients in each). Patients in the first group received standard triple eradication therapy for 14 days followed by iron supplements for 3 months; patients in the second group received only iron supplements for 3 months. After the completion of treatment, the group of patients who underwent eradication therapy showed a statistically significant increase in hemoglobin levels ($p < 0.001$), mean corpuscular volume ($p < 0.001$), as well as serum iron and ferritin levels ($p < 0.001$). In the group of patients receiving only iron supplements, a positive trend regarding these parameters was also observed; however, it was not statistically significant. An increase in hemoglobin, mean corpuscular volume, and serum ferritin following successful eradication has also been reported by other authors [3, 40, 57].

Nevertheless, not all studies have confirmed a link between iron deficiency anemia of unknown origin and *H. pylori* infection. For instance, red blood cell parameters were compared 18 months after infection in 135 Mongolian gerbils, both infected and uninfected with *H. pylori*. There was no statistically significant difference in hemoglobin levels or red blood cell counts between the two groups [58].

A study conducted in Canada among the Inuit ethnic group demonstrated that antibodies to *Helicobacter pylori* were detected with equal frequency in patients with unexplained iron deficiency anemia and in a control group without IDA (71 and 74 % of cases, respectively; $p = 0.189$). The study included 2,550 individuals over 18 years of age [59].

S. John et al. [60] compared red blood cell parameters in individuals infected (103 people) and uninfected (420 people) with *H. pylori*. Hemoglobin and serum ferritin levels in these

groups did not differ significantly ($p = 0.27$ and $p = 0.74$, respectively). Iron deficiency was detected in 11.7 % of cases in the first group and in 13.3 % in the second ($p = 0.26$). A two-year follow-up study of patients with IDA infected with *H. pylori*, including those who received and those who did not receive eradication therapy, found no difference in the prevalence of IDA between the two groups. The prevalence of IDA persisted in 24.3 and 26.5 % of patients, respectively ($p = 0.71$) [61].

The absence of a link between *H. pylori* infection and IDA has also been noted in pediatric practice. For example, M. Zahmatkeshan et al. [62] observed 71 school-aged children with dyspepsia syndrome who did not have celiac disease, and in whom upper endoscopy ruled out conditions associated with blood loss. *H. pylori* infection was detected in 59.1 % of cases. The prevalence of IDA in infected and uninfected patients did not differ statistically significantly (26.2 and 14.3 %, respectively; $p = 0.48$). Although hemoglobin levels were significantly higher in *H. pylori*-negative children, no differences were found in serum iron and ferritin levels, mean corpuscular volume, or total serum iron-binding capacity between the two patient groups. The authors concluded that *H. pylori* infection does not play a role in the development of IDA in the Iranian school-aged population.

Nevertheless, the American College of Gastroenterology's clinical guidelines for the treatment of *H. pylori* infection state that this infection may play a role in the development of

unexplained iron deficiency anaemia [63]. The clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults consider it appropriate to prescribe eradication therapy for unexplained iron deficiency anemia (level of evidence — 1, strength of recommendation — B) [64]. Statement 13 of the International Consensus Conference “Maastricht VI” (2022) declares: “*H. pylori* eradication is recommended for patients with unexplained iron deficiency anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and vitamin B₁₂ deficiency. The agreement is 97 %, and the level of evidence and strength of recommendation are both high” [1].

Conclusion

Most published studies suggest *H. pylori* may cause iron-deficiency anemia, especially when the cause is unknown. Patients with this condition should be tested for *H. pylori* and treated with eradication therapy. The mechanisms underlying the development of iron deficiency in cases of *H. pylori* infection require further study.

Patients with B₁₂ deficient anemia are tested for *H. pylori* infection because severe atrophic gastritis is common in these patients, increasing the risk of gastric cancer. As the Maastricht VI consensus noted, eradication therapy can reverse atrophic changes. Further research is needed to determine the relationship between *H. pylori* infection and B₁₂ deficiency anemia.

References / Литература

- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou I.-M., Schulz C., et al.; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- O'Connor H.J., Axon A.T., Dixon M.F. Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2(8411):1091. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91523-x
- Mwafy S.N., Afana W.M. Hematological parameters, serum iron and vitamin B₁₂ levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: A case-control study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(2):160–5. DOI: 10.1016/j.htct.2017.11.010
- Rahman Y.A., Ahmed L.A., Hafez R.M.M., Ahmed R.M.M. *Helicobacter pylori* and its hematological effect. *Egypt J Intern Med*. 2019;31:332–42. DOI: 10.4103/ejim.ejim_103_18
- Sarari A.S., Farraj M.A., Hamoudi W., Essawi T.A. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B₁₂ deficiency. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(5):346–9. DOI: 10.3855/jidc.194
- Saglam N.Ö., Civan H.A. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on inflammatory markers and hematological parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(3):969–79. DOI: 10.26355/eurrev_202302_31190
- Ayesh M.H., Jadalal K., Awadi E.A., Alawneh K., Khassawneh B. Association between vitamin B₁₂ level and anti-parietal cells and anti-intrinsic factor antibodies among adult Jordanian patients with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(6):629–32. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.01.009
- Shuval-Sudai O., Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B₁₂ levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(2):130–3. DOI: 10.1097/00004836-200302000-00008
- Presotto F., Sabini B., Cecchetto A., Plebani M., De Lazari F., Pedini B., et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: Is there a link? *Helicobacter*. 2003;8(6):578–84. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2003.00187.x
- Afsar M.N.A., Jhinu Z.N., Bhuiyan M.A.I., Islam Z., Siddiqua T.J. *Helicobacter pylori* infection and micronutrient deficiency in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000490. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000490
- Yula E., Koksai F. Autoimmune extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: A bundle of conflicts. *J Immunol Clin Microbiol*. 2016;1(1):22–30. DOI: 10.5455/jicm.10.20160627
- Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009;15(41):5121–8. DOI: 10.3748/wjg.15.5121

13. Rodrigues-Castro K.J., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):88–92. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7921
14. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P., et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–32. DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.016
15. Desai H.G., Gupte P.A. *Helicobacter pylori* link to pernicious anaemia. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:857–9.
16. Amedeu A., Bergman M.P., Appelmek B.J., Azzuri A., Benagiano M., Tamburini C., et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003;198(8):1147–56. DOI: 10.1084/jem.20030530
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
18. Lento M.V., Rugge M., Lahner E., Micelo E., Toh B.-H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
19. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771
20. Marino M.C.A., de Oliveira C.A., Rocha A.M.C., Rocha G.A., Clementino N.C.D., Antunes L.F., et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut.* 2007;56(4):469–74. DOI: 10.1136/gut.2006.095125
21. Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of autoimmune gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastroenterol.* 2023;17(1):34–40. DOI: 10.1159/000528388
22. Kaptan K., Beyan C., Ural A.U., Cetin T., Avcu F., Gulsen M., et al. *Helicobacter pylori* – is it a novel causative agent in Vitamin B₁₂ deficiency? *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1349–53. DOI: 10.1001/archinte.160.9.1349
23. Ali H., Shariq T., Naseeb F., Rahman A.S., Jamal Q., Siddiqui M. Prevalence of vitamin B12 deficiency among *H. pylori*-positive patients presenting with functional dyspepsia at a tertiary care hospital in Karachi. *SN Compr Clin Med.* 2025;7:366. DOI: 10.1007/s42399-025-02175-w
24. Cai X., Li X., Jin Y., Zhang M., Xu Y., Liang C., et al. Vitamins and *Helicobacter pylori*: An updated comprehensive meta-analysis and systematic review. *Front Nutr.* 2022;8:781333. DOI: 10.3389/fnut.2021.781333
25. Tsay F.-W., Hsu P.-J. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):65. DOI: 10.1186/s12929-018-0469-6
26. Allakky A. Exploring the association of *Helicobacter pylori* with anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibodies in pernicious anemia: A systematic review. *Cureus.* 2023;15(9):e45887. DOI: 10.7759/cureus.45887
27. Demir A.M., Ateş B.B., Hizal G., Yarmar A., Tuna Kırışçioğlu C., Oğuz A.S., et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter.* 2020;25(5):e12716. DOI: 10.1111/hel.12716
28. Ihara T., Ihara N., Kushima R., Haruma K. Rapid progression of autoimmune gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med.* 2023;62(11):1603–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.0533-22
29. Li M., Huang Y., Liang X., Li X., Lu H. The prevalence and associated factors of autoimmune gastritis: Single-center, hospital-based prospective study in China. *BMC Gastroenterol.* 2025;26(1):12. DOI: 10.1186/s12876-025-04491-w
30. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Сторонова О.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(6):115–36. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Storonova O.A., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(6):115–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-136
32. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации Национального гематологического общества и Национального общества детских гематологов, онкологов. Рубрикатор министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Iron deficiency anemia. Guidelines of the National Hematology Society and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Rubricator of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (In Russ.)].
33. Herschko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014;123(3):326–33. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512624
34. Burns M., Muthupalani S., Ge Z., Wang T.C., Bakthavatchalu V., Cunningham C., et al. *Helicobacter pylori* infection induces anemia, depletes serum iron storage, and alters local iron-related and adult brain gene expression in male INS-GAS mice. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142630. DOI: 10.1371/journal.pone.0142630
35. Nasif W.A., Ali A.S.E., Alamodi H.S., Alrefai A.A., Alzubedi A.A., Almasoudi H.S., et al. Impact of *Helicobacter pylori* on hematological parameters among Saudi population. *Saudi Med J.* 2021;42(6):643–8. DOI: 10.15537/smj.2021.42.6.20210103
36. Lee J.Y., Kim S.E., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim J.H., et al. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program. *Korean J Intern Med.* 2022;37(2):304–12. DOI: 10.3904/kjim.2020.433
37. Bille B.B.E., Mabeku L.B.K. Relationship between active *Helicobacter pylori* infection and anemia, iron deficiency, iron deficiency anemia: A cross-sectional study in a sub-Saharan setting. *JGH Open.* 2022;6(8):554–68. DOI: 10.1002/jgh3.12787
38. Al Mutawa O.A., Izhari M.A., Alharbi R.A., Sinddi A.A.A., Algarni A.M., Alotaibi F., et al. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection-associated anemia in the Asir region, Saudi Arabia. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2404. DOI: 10.3390/diagnostics13142404
39. Qu X.-H., Huang X.-L., Xiong P., Zhu C.-Y., Huang Y.-L., Lu L.G., et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):886–96. DOI: 10.3748/wjg.v16.i7.886
40. Sajū J.M., Mandal N., Kham N., Shahid R., Naik S.S., Ramphall S., et al. Is *Helicobacter pylori* a reason for unexplained iron deficiency anemia: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(9):e29112. DOI: 10.7759/cureus.29112

41. Choe Y.H., Kim S.K., Son B.K., Lee D.H., Hong Y.C., Pai S.Y. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 1999;4(2):135–9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.98066.x
42. Queiroz D.M.M., Harris P.R., Sanderson I.R., Windle H.J., Walker M.M., Rocha A.M.C., et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: An international multi-centered study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68833. DOI: 10.1371/journal.pone.0068833
43. Gheibi Sh., Farrokh-Ealamlou H.R., Noroozi N., Pakniyat A. Refractory iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection in pediatrics: A review. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2015;5(1):50–64.
44. Wang Z., Tan W., Xiong H., Huang J., Wei H., Li M., et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency anemia in children: A systematic review and meta-analysis with early intervention implications. *Front Microbiol*. 2025;16:1541011. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1541011
45. Walle M., Tesfaye A., Agidew M.M., Semaw M., Mekuria S., Getu F. The association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of anemia in children: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):23. DOI: 10.1186/s12879-024-10427-8
46. Annibale B., Capurso G., Lahner E., Passi S., Ricci R., Maggio F., et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anemia. *Gut*. 2003;52(4):496–501. DOI: 10.1136/gut.52.4.496
47. Patterson S., Emerson J., Brown H., Alagesan P., Labriola C., Zuzul R., et al. Iron deficiency anemia is associated with gastric intestinal metaplasia in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Gastro Hep Adv*. 2025;5(3):100852. DOI: 10.1016/j.gastha.2025.100852
48. Lee H.T., Lee A.Y., Hong H., Seo J.Y. Endoscopic predictors of iron deficiency in *Helicobacter pylori* gastritis: A Kyoto classification-based study. *Clin Endosc*. 2026;59(1):79–88. DOI: 10.5946/ce.2025.175
49. Kato S., Gold B.D., Kato A. *Helicobacter pylori*-associated iron deficiency anemia in childhood and adolescence-pathogenesis and clinical management strategy. *J Clin Med*. 2022;11(24):7351. DOI: 10.3390/jcm11247351
50. Kato S., Osaki T., Ramiya S., Zhang X.-S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184046. DOI: 10.1371/journal.pone.0184046
51. Pacifico L., Osborn J.F., Tromba V., Romaggioli S., Bascetta S., Chiesa C. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: A critical update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1379–401. DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379
52. Mendoza E., Dugue X., Hernandez Franco J.I., Reyes Maldonado E., Moran S., Martinez G., et al. Association between active *H. pylori* infection and iron deficiency assessed by serum hepcidin levels in school-age children. *Nutrients*. 2019;11(9):2141. DOI: 10.3390/nu11092141
53. Nishigaki Y., Sato Y., Sato H., Iwafuchi M., Terai S. Influence of *Helicobacter pylori* infection on hepcidin expression in the gastric mucosa. *Kurume Med J*. 2023;68(2):107–13. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS682011
54. Blecker U., Renders F., Lanciers S., Vandenplas Y. Syndromes leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150:560–1. DOI: 10.1007/BF02072207
55. Gheibi Sh., Noroozi M., Hejazi S., Karamyyar M., Farrok-Eslamlou H. Severe anemia and *Helicobacter pylori* infection in school age children: A case report. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2016;6(1):64–9.
56. El Demerdash D.M., Ibrahim H., Hassan D.M., Moustafa H., Tawfik N.M. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: An Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(3):219–25. DOI: 10.1016/j.htct.2018.02.001
57. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12330. DOI: 10.1111/hel.12330
58. Xie C., Xu L.-Y., Yang Z., Lu N.-H. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12308–12. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12308
59. Jamieson J.A., Weiler H.A., Kuhnlein H.V., Ege-land G.M. Prevalence of unexplained anaemia in Inuit men and Inuit post-menopausal women in Northern Labrador: International Polar Year Inuit Health Survey. *Can J Public Health*. 2016;107(1):e81–7. DOI: 10.17269/cjph.107.5173
60. John S., Baltodano J.D., Mehta N., Mark K., Murthy U. Unexplained iron deficiency anemia: Does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(3):215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001
61. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.V., Wei J.C., Jodesty Y., Pham H.-V. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019;23(18):195. DOI: 10.7812/TPP/18-195
62. Zahmatkeshan M., Karimi M., Geramizadeh B., Eslaminasab S., Esmailnejad A., Safarpour A.R. Association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in school-aged Iranian children. *Indian Pediatr*. 2019;56(5):387–9.
63. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
64. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklyfosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Nona A. Benuni — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nona.benuni@rambler.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Sheptulin A.A.
Collection and processing of the material: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Benuni N.A.
Writing of the text: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S.
Editing: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S.
Proof checking and approval with authors: Kardasheva S.S., Kurbatova S.S.

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maksnastia@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Бенуни Нона Артемовна — студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nona.benuni@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Шептулин А.А.
Подбор и анализ литературы: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Бенуни Н.А.
Написание рукописи: Шептулин А.А., Кардашева С.С.
Редактирование: Шептулин А.А., Кардашева С.С.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кардашева С.С., Курбатова А.А.

Submitted: 16.03.2025 Accepted: 27.02.2026 Published: 30.04.2026
Поступила: 16.03.2025 Принята: 27.02.2026 Опубликовано: 30.04.2026



Ультразвуковое исследование в диагностике болезни Крона илеоанального резервуара

Д.Д. Мухаметова^{1*}, Л.Р. Исмаилова¹, О.Э. Табакчи¹, А.Ф. Шакуров^{1,2}, Л.Р. Садыкова², Р.А. Храмов², Е.С. Петров², А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель: представить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) при болезни Крона с множественными внекишечными проявлениями после колэктомии.

Основные положения. Пациентка С., 40 лет, поступила в клинику с жалобами на учащенный стул с примесью крови, боль в левой подвздошной области, повышение температуры тела. С 2005 г. установлен диагноз язвенного колита. В 2021 г. заболевание осложнилось токсической дилатацией, в связи с чем была выполнена колэктомия, одностольная илеостомия, в 2022 г. проведен второй этап хирургического лечения — проктэктомия с формированием J-образного илеоанального резервуара. В 2023 г. у пациентки развились внекишечные проявления — афтозный стоматит, узловатая эритема, артрит левого голеностопного сустава. При обследовании выявлены ультразвуковые признаки болезни Крона — значительное утолщение кишечной стенки за счет мышечной и подслизистой оболочки с потерей дифференцировки слоев и наличие патологического кровотока илеоанального анастомоза с признаками трансмурального воспаления. Илеоскопия выявила линейные язвы, при гистологии — воспалительная инфильтрация до мышечного слоя, что подтвердило наличие болезни Крона. Начата терапия устекинумабом с положительным клиническим эффектом, достигнута ремиссия заболевания.

Заключение. УЗИ позволило неинвазивно выявить признаки трансмурального воспаления в кишечной стенке илеоанального резервуара и заподозрить наличие болезни Крона, которое было подтверждено эндоскопическим и гистологическим исследованиями.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, внекишечные проявления, УЗИ кишечника

Финансирование: работа выполнена за счет гранта «Научно-техническое развитие Республики Татарстан» Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э., Шакуров А.Ф., Садыкова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Ультразвуковое исследование в диагностике болезни Крона илеоанального резервуара. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):113–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-113-116>

Intestinal Ultrasound in the Diagnosis of Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch: A Clinical Case

Dilyara D. Mukhametova^{1*}, Lilia R. Ismailova¹, Olga E. Tabakchi¹, Aydar F. Shakurov^{1,2}, Leila R. Sadykova², Roman A. Khramov², Evgeniy S. Petrov², Alfiya Kh. Odintsova², Diana I. Abdulganiyeva^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim: to demonstrate the utility of ultrasound in evaluating of Crohn's disease with multiple extraintestinal manifestations after restorative proctocolectomy.

Key points: Patient S., a 40-year-old female, was admitted to the clinic presenting with frequent bloody stools, abdominal pain in left lower quadrant and fever. She had a history of ulcerative colitis diagnosed in 2005. In 2021, the disease was complicated by toxic megacolon requiring a colectomy and an end ileostomy. In 2022, the second stage of surgical treatment was performed: proctectomy with ileal pouch-anal anastomosis. In 2023, the patient developed extraintestinal manifestations: aphthous stomatitis, erythema nodosum, and left ankle arthritis. Examination revealed ultrasound signs of Crohn's disease: significant thickening of the bowel wall (predominantly of the muscularis propria and submucosa) with loss of wall stratification, as well as pathological vascularization of the ileoanal

anastomosis, indicating transmural inflammation. Ileoscopy revealed linear ulcers, and histology showed inflammatory infiltration extending to the muscular layer, confirming the diagnosis of Crohn's disease. Therapy with ustekinumab was initiated with positive clinical response and disease remission.

Conclusion. Ultrasound has revealed signs of transmural inflammation of the ileal pouch and allowed to suspect Crohn's disease, which has been subsequently confirmed by endoscopic and histological examinations.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, intestinal ultrasound

Funding: the work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan".

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh., Abdulganieva D.I. Intestinal Ultrasound in the Diagnosis of Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch: A Clinical Case Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):113–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-113-116>

Пациентка С., 40 лет, госпитализирована в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» с жалобами на учащение стула до 7–8 раз в сутки, водянистой консистенции, с алой кровью до 50 мл, боль в левой подвздошной области разлитого характера, усиливающуюся перед стулом и уменьшающуюся после опорожнения, общую слабость, подъем температуры тела до 38,1 °С.

В 2005 г. был установлен диагноз «Язвенный колит, левостороннее поражение» на основании клинических, эндоскопических и гистологических данных. В течение следующих 16 лет наблюдалась у гастроэнтеролога, получала лечение преднизолоном, сульфасалазином, месалазином. В связи с неэффективностью терапии и распространенностью поражения до тотального в 2014 г. был назначен адалимумаб с положительным клиническим эффектом.

В декабре 2021 г. в связи с токсической дилатацией выполнена тотальная колэктомия, одноствольная илеостомия. При патоморфологическом исследовании удаленной толстой кишки выявлены изменения, характерные для язвенного колита. В июле 2022 г. выполнена проктэктомия с формированием J-образного илеоанального резервуара и двухствольной илеостомией, с закрытием последней через 3 месяца. После операции отмечалось улучшение самочувствия, стул до 5 раз в день без патологических примесей. Медикаментозное лечение не получала.

Объективно: Температура тела 38,1 °С. При осмотре определялись признаки афтозного стоматита (рис. 1а), на передней поверхности голени множественные плотные болезненные красные узловые элементы диаметром 1,5–2 см (рис. 1б), припухлость и локальная гипертермия левого голеностопного сустава (рис. 1с). При пальпации — умеренная болезненность левой подвздошной области.

УЗИ кишечника: утолщение стенки кишки в илеоанальном резервуаре до 7,6 мм за счет мышечной и подслизистой оболочек на протяжении 20 мм, отсутствие четкой дифференцировки слоев, наличие выраженной патологической васкуляризации (рис. 2а). Современные возможности

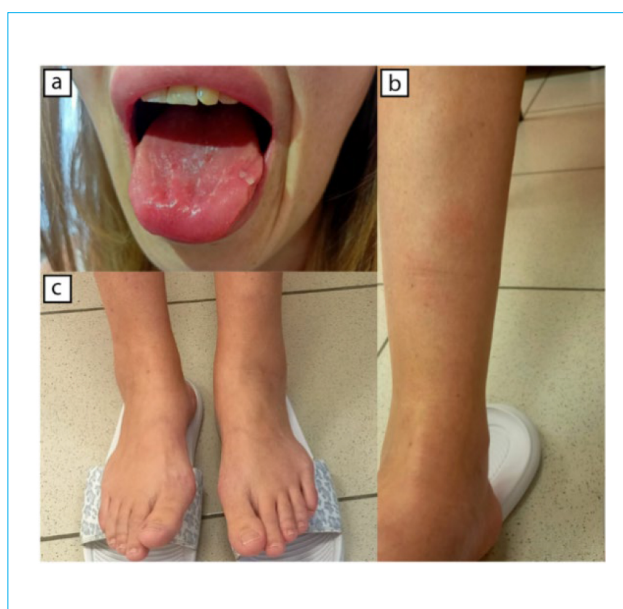


Рисунок 1. Внекишечные проявления ВЗК: а — афтозный стоматит; б — узловатая эритема; с — артрит

и значимость УЗИ кишечника для диагностики БК подтверждаются многочисленными исследованиями [1]. По данным илеоскопии: множественные язвенные поражения до 10 × 8 мм и эрозии до 2 мм, покрытые фибрином, локализующиеся на неизменной слизистой подвздошной кишки (рис. 2б). Гистологическое заключение: эрозии и язвы, распространяющиеся до мышечного слоя (рис. 2с).

Клинический диагноз: «Болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, острое течение, нестриктурирующий фенотип, среднетяжелая атака (15 баллов по Харви — Брэдшоу) с внекишечными проявлениями (афтозный стоматит, узловатая эритема, артрит левого голеностопного сустава)». Представлен случай болезни Крона в илеоанальном резервуаре, что наблюдается по литературным данным в 13 % случаев [2].

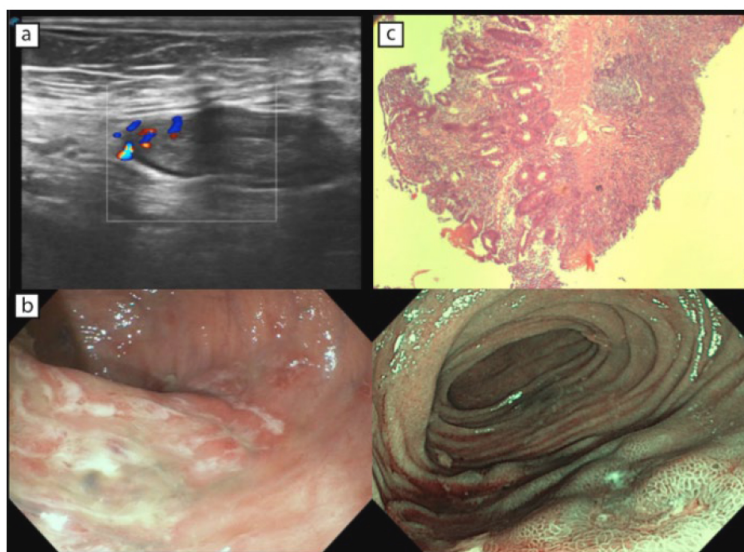


Рисунок 2. Инструментальное подтверждение болезни Крона: а — УЗИ кишечника: признаки воспалительного процесса в виде утолщения стенки кишки за счет подслизистого и мышечного слоев, наличие патологической васкуляризации; б — эндоскопическое исследование: эндоскопические признаки болезни Крона, множественные язвы, покрытые фибрином; эрозии по типу афт; слева — белый свет (WLE), справа — узкий спектр света (NBI); с — препарат подвздошной кишки: эрозии и язвы слизистой оболочки подвздошной кишки, воспалительная инфильтрация распространяется до мышечного слоя, отмечается деформация крипт; гематоксилин и эозин, $\times 10$

Лечение: устекинумаб 90 мг подкожно и преднизолон с последующим снижением дозы, на фоне которых отмечалось снижение частоты стула,

регресс внекишечных проявлений. Самочувствие пациентки остается хорошим на протяжении 1,5 года наблюдения.

Литература / References

1. Bohra A., Van Langenberg D.R., Vasudevan A. Intestinal ultrasound in the assessment of luminal Crohn's disease. *Gastrointest Disord.* 2022;4(4):249–62. DOI: 10.3390/gidisord4040024
2. Spinelli A., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annese V., et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Surgical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2022;16(2):179–89. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab177

Сведения об авторах

Мухаметова Дильяра Дамировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: muhdilyara@gmail.com; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

Исмаилова Лилия Рафаэльевна — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liliya.ismailova02@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7955-6376>

Табакчи Ольга Эриковна — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olya-akchurina@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

Information about the authors

Dilyara D. Mukhametova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University. Contact information: muhdilyara@gmail.com; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

Lilia R. Ismailova — Student of General Medicine Faculty, Kazan State Medical University. Contact information: liliya.ismailova02@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7955-6376>

Olga E. Tabakchi — Postgraduate of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University. Contact information: olya-akchurina@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шакуров Айдар Фаритович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: aydarsha@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-8619>

Садыхова Лейла Равиловна — врач-гастроэнтеролог, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: s.leila87@icloud.com;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-9577>

Храмов Роман Александрович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: R-khramov@inbox.ru;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1849-3829>

Петров Евгений Сергеевич — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: cntrmt5@gmail.com;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3136-9401>

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: odincovaa@mail.ru;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный специалист по терапии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Мухаметова Д.Д., Шакуров А.Ф., Садыхова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х.

Подбор иллюстрационного материала из личного архива авторов: Мухаметова Д.Д., Шакуров А.Ф., Садыхова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х.

Написание текста: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э.

Редактирование: Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Шакуров А.Ф., Абдулганиева Д.И.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Мухаметова Д.Д.

Aydar F. Shakurov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the of the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University; Coloproctologist, Coloproctology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: aydarsha@gmail.com;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-8619>

Leila R. Sadykova — Gastroenterologist, Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: s.leila87@icloud.com;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-9577>

Roman A. Khramov — Endoscopist, Endoscopy Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: R-khramov@inbox.ru;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1849-3829>

Evgeniy S. Petrov — Pathologist, Pathological Anatomy Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: cntrmt5@gmail.com;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3136-9401>

Alfiya Kh. Odintsova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: odincovaa@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterology Department, Kazan State Medical University; Chief Specialist in Therapy, Republican Clinical Hospital.
Contact information: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E., Abdulganiva D.I.

Participation in patient management, diagnosis and treatment: Mukhametova D.D., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh.

Collection and processing of the material: Mukhametova D.D., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh.

Writing of the text: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E.

Editing: Abdulganiva D.I., Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Shakurov A.F.

Proof checking and approval with authors: Mukhametova D.D.

Поступила: 08.12.2024 Принята: 16.10.2025 Опубликовано: 30.04.2026
Submitted: 08.12.2024 Accepted: 16.10.2025 Published: 30.04.2026



Intestinal Ultrasound in the Diagnosis of Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch: A Clinical Case

Dilyara D. Mukhametova^{1*}, Lilia R. Ismailova¹, Olga E. Tabakchi¹,
Aydar F. Shakurov^{1,2}, Leila R. Sadykova², Roman A. Khramov², Evgeniy S. Petrov²,
Alfiya Kh. Odintsova², Diana I. Abdulganiva^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim: to demonstrate the utility of ultrasound in evaluating of Crohn's disease with multiple extraintestinal manifestations after restorative proctocolectomy.

Key points: Patient S., a 40-year-old female, was admitted to the clinic presenting with frequent bloody stools, abdominal pain in left lower quadrant and fever. She had a history of ulcerative colitis diagnosed in 2005. In 2021, the disease was complicated by toxic megacolon requiring a colectomy and an end ileostomy. In 2022, the second stage of surgical treatment was performed: proctectomy with ileal pouch-anal anastomosis. In 2023, the patient developed extraintestinal manifestations: aphthous stomatitis, erythema nodosum, and left ankle arthritis. Examination revealed ultrasound signs of Crohn's disease: significant thickening of the bowel wall (predominantly of the muscularis propria and submucosa) with loss of wall stratification, as well as pathological vascularization of the ileoanal anastomosis, indicating transmural inflammation. Ileoscopy revealed linear ulcers, and histology showed inflammatory infiltration extending to the muscular layer, confirming the diagnosis of Crohn's disease. Therapy with ustekinumab was initiated with positive clinical response and disease remission.

Conclusion. Ultrasound has revealed signs of transmural inflammation of the ileal pouch and allowed to suspect Crohn's disease, which has been subsequently confirmed by endoscopic and histological examinations.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, intestinal ultrasound

Funding: the work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan".

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh., Abdulganiva D.I. Intestinal Ultrasound in the Diagnosis of Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch: A Clinical Case Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(2):113–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-113-116>

Ультразвуковое исследование в диагностике болезни Крона илеоанального резервуара

Д.Д. Мухаметова^{1*}, Л.Р. Исмаилова¹, О.Э. Табакчи¹, А.Ф. Шакуров^{1,2}, Л.Р. Садыкова², Р.А. Храмов²,
Е.С. Петров², А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель: представить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) при болезни Крона с множественными внекишечными проявлениями после колэктомии.

Основные положения. Пациентка С., 40 лет, поступила в клинику с жалобами на учащенный стул с примесью крови, боль в левой подвздошной области, повышение температуры тела. С 2005 г. установлен диагноз язвенного колита. В 2021 г. заболевание осложнилось токсической дилатацией, в связи с чем была выполнена колэктомия, одноствольная илеостомия, в 2022 г. проведен второй этап хирургического лечения — проктэктомия с формированием J-образного илеоанального резервуара. В 2023 г. у пациентки развились внекишечные проявления — афтозный стоматит, узловатая эритема, артрит левого голеностопного сустава. При обследовании выявлены ультразвуковые признаки болезни Крона — значительное утолщение кишечной стенки за счет мышечной и подслизистой оболочки с потерей дифференцировки слоев и наличие патоло-

гического кровотока илеоанального анастомоза с признаками трансмурального воспаления. Илеоскопия выявила линейные язвы, при гистологии — воспалительная инфильтрация до мышечного слоя, что подтвердило наличие болезни Крона. Начата терапия устекинумабом с положительным клиническим эффектом, достигнута ремиссия заболевания.

Заключение. УЗИ позволило неинвазивно выявить признаки трансмурального воспаления в кишечной стенке илеоанального резервуара и заподозрить наличие болезни Крона, которое было подтверждено эндоскопическим и гистологическим исследованиями.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, внекишечные проявления, УЗИ кишечника

Финансирование: работа выполнена за счет гранта «Научно-техническое развитие Республики Татарстан» Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э., Шакуров А.Ф., Садыкова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Ультразвуковое исследование в диагностике болезни Крона илеоанального резервуара. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(2):113–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-2-113-116>

Female patient S., aged 40, was admitted to the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan with complaints of increased stool frequency up to 7–8 times daily, watery in consistency, with bright red blood (up to 50 mL), diffuse pain in the left iliac fossa that worsens before defecation and improves after evacuation, general weakness, and fever reaching 38.1 °C.

In 2005, a diagnosis of “ulcerative colitis, left-sided involvement” was established based on clinical, endoscopic, and histological findings. Over the subsequent 16 years, she was under the care of a gastroenterologist and received treatment with prednisolone, sulfasalazine, and mesalazine. In 2014, due to therapeutic ineffectiveness and progression of the disease to total involvement, adalimumab was prescribed, resulting in a positive clinical response.

In December 2021, a total colectomy with an end ileostomy was performed due to toxic dilatation. Pathological examination of the resected colon revealed changes characteristic of ulcerative colitis. In July 2022, a proctectomy was performed with the formation of a J-pouch (ileal pouch-anal anastomosis) and a loop ileostomy, which was closed 3 months later. Postoperatively, the patient's condition improved; stool frequency was up to 5 times daily without pathological admixtures. She did not receive pharmacological treatment.

Physical examination: body temperature was 38.1 °C. Examination revealed signs of aphthous stomatitis (Fig. 1a). On the anterior surface of the lower leg, multiple dense, tender, red nodular elements with a diameter of 1.5–2 cm were noted (Fig. 1b), along with swelling and local hyperthermia of the left ankle joint (Fig. 1c). Palpation revealed moderate tenderness in the left iliac region.

Intestinal ultrasound: Bowel wall thickening in the ileal pouch up to 7.6 mm, predominantly involving the muscularis and submucosa over a length of 20 mm, with loss of clear layer stratification and

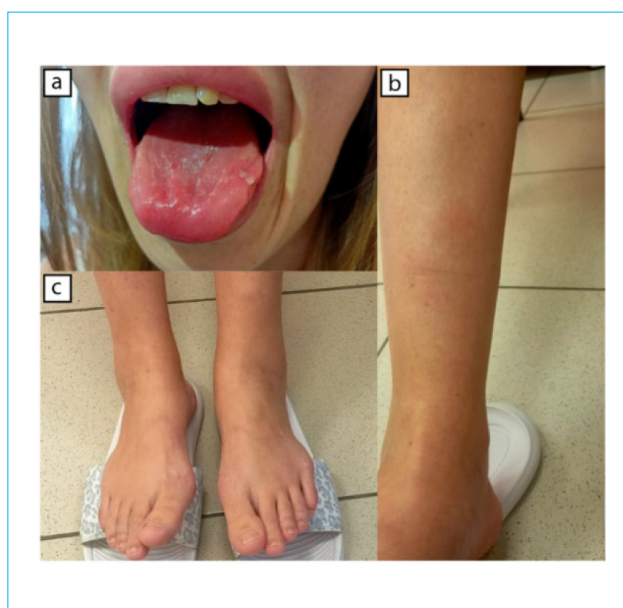


Figure 1. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a — aphthous stomatitis; b — erythema nodosum; c — arthritis

the presence of marked pathological vascularization (Fig. 2a). The current capabilities and significance of bowel ultrasound for the diagnosis of Crohn's disease are supported by numerous studies [1]. Ileoscopy findings: Multiple ulcerative lesions up to 10 × 8 mm and erosions up to 2 mm covered with fibrin, localized on otherwise unaffected ileal mucosa (Fig. 2b). Histological conclusion: Erosions and ulcers extending to the muscular layer (Fig. 2c).

Clinical diagnosis: “Crohn's disease, terminal ileitis, acute course, non-stricturing phenotype, moderate flare (15 points on the Harvey — Bradshaw Index) with extraintestinal manifestations (aphthous stomatitis, erythema nodosum, left ankle arthritis)”. This report presents a case of Crohn's disease

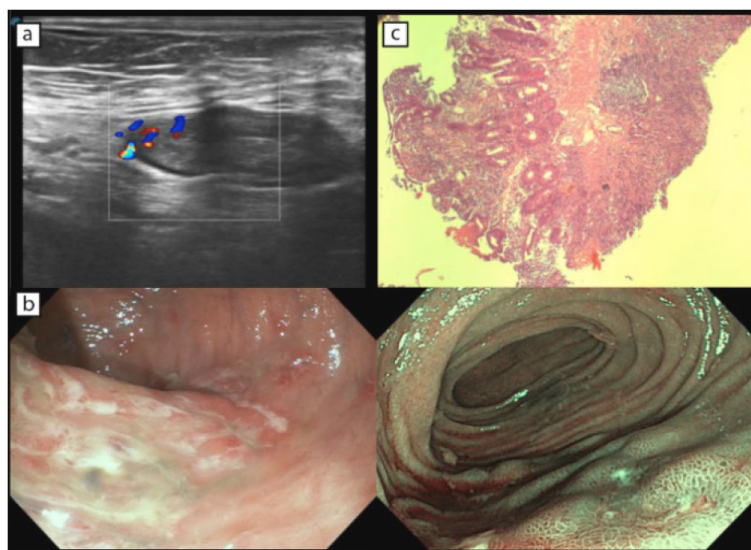


Figure 2. Instrumental confirmation of Crohn's disease: a — intestinal ultrasound: bowel wall thickening in the ileal pouch, predominantly involving the muscularis and submucosa and the presence of marked pathological vascularization; b — ileoscopy findings: multiple ulcerative lesions and erosions covered with fibrin, localized ileal mucosa, left — white light (WLE), right — narrow band imaging (NBI); c — histological conclusion: erosions and ulcers extending to the muscular layer, crypt distortion is noted; hematoxylin and eosin, $\times 10$

developing in an ileal pouch, which, according to literature data, is observed in 13 % of cases [2].

Treatment: Ustekinumab 90 mg subcutaneously and prednisolone with subsequent tapering.

This resulted in a decrease in stool frequency and regression of extraintestinal manifestations. The patient remains in good clinical condition over 1.5 years of follow-up.

References / Литература

1. Bohra A., Van Langenberg D.R., Vasudevan A. Intestinal ultrasound in the assessment of luminal Crohn's disease. *Gastrointest Disord.* 2022;4(4):249–62. DOI: 10.3390/gidisord4040024
2. Spinelli A., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annese V., et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Surgical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2022;16(2):179–89. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab177

Information about the authors

Dilyara D. Mukhametova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: muhdilyara@gmail.com;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

Lilia R. Ismailova — Student of General Medicine Faculty, Kazan State Medical University.

Contact information: liliya.ismailova02@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7955-6376>

Olga E. Tabakchi — Postgraduate of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: olya-akchurina@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

Сведения об авторах

Мухаметова Диляра Дамировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: muhdilyara@gmail.com;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

Исмаилова Лилия Рафаэлевна — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: liliya.ismailova02@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7955-6376>

Табакчи Ольга Эриковна — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olya-akchurina@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Aydar F. Shakurov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University; Coloproctologist, Coloproctology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: aydarsha@gmail.com;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-8619>

Leila R. Sadykova — Gastroenterologist, Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: s.leila87@icloud.com;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-9577>

Roman A. Khramov — Endoscopist, Endoscopy Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: R-khramov@inbox.ru;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1849-3829>

Evgeniy S. Petrov — Pathologist, Pathological Anatomy Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: cntrmt5@gmail.com;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3136-9401>

Alfiya Kh. Odintsova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital.
Contact information: odincovaa@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterology Department, Kazan State Medical University; Chief Specialist in Therapy, Republican Clinical Hospital.
Contact information: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.

Participation in patient management, diagnosis and treatment: Mukhametova D.D., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh.

Collection and processing of the material: Mukhametova D.D., Shakurov A.F., Sadykova L.R., Khramov R.A., Petrov E.S., Odintsova A.Kh.

Writing of the text: Mukhametova D.D., Ismailova L.R., Tabakchi O.E.

Editing: Abdulganieva D.I., Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Shakurov A.F.

Proof checking and approval with authors: Mukhametova D.D.

Шакуров Айдар Фаритович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: aydarsha@gmail.com;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-8619>

Садикова Лейла Равилевна — врач-гастроэнтеролог, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: s.leila87@icloud.com;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-9577>

Храмов Роман Александрович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: R-khramov@inbox.ru;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1849-3829>

Петров Евгений Сергеевич — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: cntrmt5@gmail.com;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3136-9401>

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: odincovaa@mail.ru;
420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный специалист по терапии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Мухаметова Д.Д., Шакуров А.Ф., Садикова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х.

Подбор иллюстрационного материала из личного архива авторов: Мухаметова Д.Д., Шакуров А.Ф., Садикова Л.Р., Храмов Р.А., Петров Е.С., Одинцова А.Х.

Написание текста: Мухаметова Д.Д., Исмаилова Л.Р., Табакчи О.Э.

Редактирование: Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Шакуров А.Ф., Абдулганиева Д.И.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Мухаметова Д.Д.

Submitted: 08.12.2024 Accepted: 16.10.2025 Published: 30.04.2026
Поступила: 08.12.2024 Принята: 16.10.2025 Опубликована: 30.04.2026