

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

53 (4) • 2025

Телемониторинг как инструмент влияния на психологическое состояние пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: проспективное рандомизированное контролируемое исследование

Диагностическое значение цитоплазматической экспрессии фактора транскрипции Oct4 в нейроэндокринных опухолях

Факторы риска неблагоприятного прогноза при консервативном лечении тяжелых форм язвенного, псевдомембранозного и ишемического колитов: одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование

Диагностика патогенных штаммов *Helicobacter pylori* – возможное решение проблемы необоснованного назначения эрадикационной терапии?

Клиническое наблюдение болезни Крона с поздним дебютом семейной средиземноморской лихорадки

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 53 • № 4 • 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Гуревич Л.Е., Иловойская И.А., Луговская А.Ю.,
Маркарова Е.В., Когония Л.М., Сетдикова Г.Р.,
Тюрина В.М., Яковенко И.П.

**Диагностическое значение цитоплазматической
экспрессии фактора транскрипции Oct4
в нейроэндокринных опухолях** 169

Ахмедзянова Д.А., Шумская Ю.Ф.,
Владимирский А.В., Мнацаканян М.Г.,
Решетников Р.В.

**Телемониторинг как инструмент влияния
на психологическое состояние пациентов
с воспалительными заболеваниями кишечника:
проспективное рандомизированное
контролируемое исследование** 180

Кротов Г.А., Данилов М.А., Князев О.В., Цвиркун В.В.

**Факторы риска неблагоприятного прогноза
при консервативном лечении тяжелых форм
язвенного, псевдомембранозного и ишемического
колитов: одноцентровое ретроспективное
сравнительное когортное исследование** 194

Точка зрения

Богачева Н.В., Колеватых Е.П., Корнеева Е.Е.

**Диагностика патогенных штаммов
Helicobacter pylori – возможное решение
проблемы необоснованного назначения
эрадикационной терапии?** 206

Клинические наблюдения

Ганич Е.Г., Давыдов Д.А., Кузнецова Д.А.,
Горбачева Д.Ш., Сидоренко Д.В., Лапин С.В.,
Назаров В.Д., Девяткина Е.А., Щукина О.Б.

**Клиническое наблюдение болезни Крона
с поздним дебютом семейной
средиземноморской лихорадки** 217

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2025 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 53 • Number 4 • 2025

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*L.E. Gurevich, I.A. Ilovayskaya, A.Y. Lugovskaya,
E.V. Markarova, L.M. Kogoniya, G.R. Setdikova,
V.M. Tyurina, I.P. Yakovenko*

**The diagnostic value of cytoplasmic expression
of the transcription factor Oct4 in neuroendocrine
tumors** 169

*D.A. Akhmedzyanova, Yu.F. Shumskaya,
A.V. Vladzimirskyy, M.G. Mnatsakanyan,
R.V. Reshetnikov*

**The impact of telemonitoring on the
psychological well-being of patients with
inflammatory bowel disease: a prospective
randomized controlled study** 180

G.A. Krotov, M.A. Danilov, O.V. Knyazev, V.V. Tsvirkun

**Risk factors for unfavorable outcomes after
conservative management of severe ulcerative,
pseudomembranous, and ischemic colitis:
a single-center retrospective comparative
cohort study** 194

Point of View

N.V. Bogacheva, E.P. Kolevatykh, E.E. Korneeva

**Diagnostics of pathogenic *Helicobacter pylori*
strains: is this a potential solution for ungrounded
eradication therapy?** 206

Clinical Cases

*E.G. Ganich, D.A. Davydov, D.A. Kuznetsova,
D.Sh. Gorbacheva, D.V. Sidorenko, S.V. Lapin,
V.D. Nazarov, Ye.A. Deviatkina, O.B. Shchukina*

**A clinical case of Crohn's disease with late-onset
familial Mediterranean fever** 217

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2025 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Диагностическое значение цитоплазматической экспрессии фактора транскрипции Oct4 в нейроэндокринных опухолях

Гуревич Л.Е.¹ • Иловайская И.А.¹ • Луговская А.Ю.¹ • Маркарова Е.В.¹ • Когония Л.М.¹ • Сетдикова Г.Р.¹ • Тюрина В.М.¹ • Яковенко И.П.¹

Обоснование. Транскрипционный фактор Oct4 играет важную роль в опухолевой прогрессии, однако недостаточно изучен при неоплазиях нейроэндокринной природы. Остается неясным его влияние на дифференцировку, функциональную активность нейроэндокринных клеток и механизмы формирования нейросекреторных гранул.

Цель – оценить диагностическую значимость качественного и количественного определения цитоплазматической экспрессии фактора транскрипции Oct4 в нейроэндокринных опухолях (НЭО) различной локализации, гормональной активности и степени злокачественности.

Материал и методы. Материалом одноцентрового наблюдательного поперечного двухвыборочного сравнительного исследования были образцы опухолей 257 пациентов (243 с НЭО, 14 с другими типами опухолей), наблюдавшихся или консультированных в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2000 по 2025 г. Исследованы тканевые образцы операционных и диагностических биопсий опухолей, а также неизмененных участков окружающих НЭО слизистых оболочек тонкой, толстой и прямой кишки, желудка, эндокринных островков поджелудочной железы и медуллярного слоя надпочечников. Исследование экспрессии Oct4 проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к Oct4 (клон MRQ-10, RTU). Положительной считали интенсивную и равномерную цитоплазматическую реакцию в большинстве опухолевых клеток, которая оценивалась как 3+ при окрашивании 90–100% клеток в исследуемом образце и 2+ при окрашивании 50–89% клеток. Отсутствием экспрессии считали слабое окрашивание цитоплазмы или очаговую реакцию в цитоплазме отдельных опухолевых клеток (1+) либо отрицательную реакцию (0).

Результаты. Экспрессию Oct4 определяли в 181 эпителиальной НЭО различной локализации и функциональной активности (56 – бронхолегочной локализации, 7 – тимуса / средостения,

33 – поджелудочной железы, 45 – желудка, 32 – кишечника, 4 – почек и 4 – карциномы Меркеля), в 62 неэпителиальных НЭО (54 феохромоцитомы надпочечников и 8 внемочечниковых параганглиом) и 14 не нейроэндокринных опухолях. Высокодифференцированных НЭО было 135, низкодифференцированных нейроэндокринных карцином – 44 (по 22 мелко-клеточных и крупноклеточных). Положительная цитоплазматическая экспрессия Oct4 (2+/3+) выявлена в 100% высокодифференцированных энтерохромафино-клеточных и энтерохромафиноподобно-клеточных НЭО желудка (32/32), тонкой кишки (20/20), аппендикса и ободочной кишки (4/4), 98,1% (53/54) феохромоцитом надпочечников, 51,4% (18/35) карциноидов легкого, 40% (2/5) НЭО тимуса / средостения и 24,5% (8/33) НЭО поджелудочной железы. Максимально интенсивная экспрессия Oct4 (3+) обнаружена во всех (100%) высокодифференцированных НЭО тонкой кишки (20/20), аппендикса и ободочной кишки (4/4), в 90,6% (29/32) НЭО желудка, 75,4% (41/54) феохромоцитом надпочечников, 22,8% (8/35) карциноидов легких, 20% (1/5) НЭО тимуса / средостения, 62,5% (3/8) параганглиом внемочечниковой локализации и не наблюдалась в НЭО поджелудочной железы. В феохромоцитомах максимальная экспрессия (3+) наблюдалась только в 2 из 11 опухолей с повышенным метастатическим потенциалом по сравнению с 41 из 42 таковых с низким метастатическим потенциалом. Негативными к Oct4 были все НЭО почек (4/4) и прямой кишки (5/5), гастриномы и соматостатиномы поджелудочной железы (3/3 и 2/2 соответственно), 1 онкоцитарная феохромоцитома надпочечников (1,8%, 1/54), 62,5% (5/8) параганглиом внемочечниковой локализации и все опухоли без нейроэндокринной дифференцировки (100%, 14/14). Положительная экспрессия Oct4 выявлялась статистически значимо чаще в функционально активных НЭО по сравнению с функционально неактивными (67,4 против 40,6%, отношение шансов 3,03, 95%

доверительный интервал 1,47–6,25; $p = 0,003$), а также в высокодифференцированных НЭО по сравнению с нейроэндокринными карциномами (60,6% против 6,8%, отношение шансов 21,01, 95% доверительный интервал 6,19–71,25; $p < 0,001$). Положительная цитоплазматическая экспрессия Oct4 с высокой специфичностью 94,83% и чувствительностью 60,58% является признаком хорошо гранулированных высокодифференцированных НЭО. Прогностическая ценность интенсивной цитоплазматической экспрессии Oct4 в диагностике высокодифференцированных НЭО составила 96,51%.

Заключение. Максимальная экспрессия Oct4 выявлена в цитоплазме клеток энтерохромафино-клеточных высокодифференцированных НЭО тонкой кишки, энтерохромафиноподобно-клеточных высокодифференцированных НЭО желудка, феохромоцитом, а также в соответствующих окружающих тканях. Положительная цитоплазматическая экспрессия Oct4 представляет собой очень специфичный признак хорошо гранулированных высокодифференцированных НЭО, продуцирующих определенный спектр гормонов. Выявленные особенности экспрессии Oct4 в НЭО разных типов могут быть использованы для разработки более дифференцированных подходов к их диагностике и терапии.

Ключевые слова: Oct4, нейроэндокринные опухоли, феохромоцитома, параганглиома, функциональный тип, злокачественный потенциал

Для цитирования: Гуревич ЛЕ, Иловайская ИА, Луговская АЮ, Маркарова ЕВ, Когония ЛМ, Сетдикова ГР, Тюрина ВМ, Яковенко ИП. Диагностическое значение цитоплазматической экспрессии фактора транскрипции Oct4 в нейроэндокринных опухолях. Альманах клинической медицины. 2025;53(4):169–179. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-017.

Поступила 02.09.2025; доработана 22.10.2025; принята к публикации 01.11.2025; опубликована онлайн 19.11.2025



Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. морфологического отделения отдела онкологии¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: larisgur@mail.ru

Иловайская Ирина Адольфовна – доктор мед. наук, доцент, зав. отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Луговская Анна Юрьевна – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>. E-mail: annetae.let@gmail.com

Маркарова Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>.
E-mail: katemarkarova@mail.ru

Когония Лали Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>.
E-mail: lali51@yandex.ru

Сетдикова Галия Равиловна – д-р мед. наук, руководитель отделения морфологической диагностики отдела онкологии¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>.
E-mail: galiya84@mail.ru

Тюрина Влада Михайловна – мл. науч. сотр. отделения морфологической диагностики отдела онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1426-0917>. E-mail: tyurina.vm@mail.ru

Яковенко Ирина Петровна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3890-4330>.
E-mail: Irinaakovenko029@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Одна из концепций прогрессирования злокачественных заболеваний предполагает, что этот процесс может зависеть от небольшой субпопуляции раковых стволовых клеток, обладающих полипотентными свойствами и высоким потенциалом самообновления. S. Yamanaka и соавт. на экспериментальной модели показали, что соматические высококодифференцированные клетки могут приобрести свойства, аналогичные свойствам плюрипотентных стволовых клеток, при индукции экспрессии 4 ключевых транскрипционных факторов: Oct4, SOX2, KLF4 и c-MYC [1, 2]. При внутриклеточном введении этих факторов, которые позже получили название «коктейль Яманаки», исследователи впервые смогли наблюдать такую трансформацию соматических клеток и назвали их «индуцированные полипотентные стволовые клетки». С тех пор индуцированные полипотентные стволовые клетки были получены из широкого спектра органов и тканей, что свидетельствует об универсальном молекулярном механизме изменения клеточных свойств [3, 4].

Среди указанных транскрипционных факторов Oct4 (октамер-связывающий фактор транскрипции 4) – член группы кодируемых геном *Pou5f1* факторов транскрипции домена Pit-Oct-Unc – играет решающую роль [5]. Он участвует в процессах эмбриогенеза, поддержания пула стволовых клеток, роста опухолей и их метастазирования [5–7]. В эмбриональных стволовых клетках человека на стадии бластомера и в гемопоэтических стволовых клетках Oct4 присутствует в цитоплазме, при дальнейшей дифференцировке клеток эмбриона Oct4 экспрессируется в ядре [8].

Цитоплазматическая экспрессия Oct4 является маркером клеток нейроэндокринного происхождения. Впервые на этот феномен обратили внимание R.E. Alexander и соавт. в процессе изучения

опухолей эмбрионального происхождения и опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой [9, 10]. Они также высказали интересное предположение о том, что особенности локализации Oct4 в клетках могут быть важным индикатором популяций клеток, находящихся как на ранней, так и на поздней стадии их дифференцировки.

Позже локализация Oct4 была названа «индикатором иерархии стволовых клеток» ранней или поздней стадии [8]. Эта гипотеза объясняет ядерную или цитоплазматическую локализацию этого фактора в клетках опухолей различного гистогенеза и степени злокачественности. В большинстве исследований при различных онкологических заболеваниях была показана положительная взаимосвязь между повышенной экспрессией Oct4 и химиорезистентностью и, наоборот, отрицательная корреляция между экспрессией Oct4 и клиническим прогнозом [6]. Однако есть и противоположные данные – о снижении экспрессии Oct4 (например, при колоректальном раке) [11]. Влияние данного фактора на дифференцировку, функциональную активность клеток нейроэндокринных опухолей (НЭО) и механизмы формирования нейросекреторных гранул остается неясным.

Целью настоящей работы было изучение качественной и количественной цитоплазматической экспрессии фактора транскрипции Oct4 в НЭО различной локализации, гормональной активности и степени злокачественности для оценки ее возможной диагностической значимости.

Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное поперечное двухвыборочное сравнительное исследование. В анализ включены медицинские данные 257 пациентов (243 пациента с НЭО и 14 пациентов с не нейроэндокринными опухолями), наблюдавшихся



в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского или в различных медицинских центрах России и обратившихся за экспертной консультацией в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период с 2000 по 2025 г. были исследованы тканевые образцы операционных и диагностических биопсий опухолей, а также неизмененных участков окружающих НЭО слизистых оболочек тонкой, толстой и прямой кишки, желудка, эндокринных островков поджелудочной железы и медуллярного слоя надпочечников.

Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 6 от 17.06.2021).

Критериями включения в исследование были ранее установленный гистологический диагноз типа опухоли, уточненный иммуногистохимическим методом; для НЭО – известная градация опухоли в соответствии с международной унифицированной классификацией [12]; для феохромоцитом – данные о метастатическом потенциале, который определялся как высокий при наличии метастазов или по сумме баллов выше отрезной точки в соответствии со шкалами, принятыми для оценки метастатического потенциала этих опухолей (шкала оценки феохромоцитомы надпочечников (англ. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score, PASS), система стадирования для феохромоцитомы и параганглиомы надпочечника (англ. Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma, GAPP), прогностическая шкала композитной феохромоцитомы / параганглиомы (англ. Composite Pheochromocytoma / Paraganglioma Prognostic Score, COPPS)).

Морфологическое исследование включало гистологический и иммуногистохимический методы. Ткани фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартным протоколам и окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования серийные срезы толщиной 3–5 мкм наносили

на предметные стекла с адгезивным покрытием, реакцию проводили с помощью автоматической системы Ventana Benecch Ultra (Roche, Швейцария) по стандартному протоколу. Использовали антитела к Oct4 (клон MRQ-10, RTU, Cell Marque, США). Положительной считали интенсивную и равномерную цитоплазматическую реакцию в большинстве опухолевых клеток, которая оценивалась как 3+ при окрашивании 90–100% клеток в исследуемом образце и 2+ при окрашивании 50–89% клеток (рис. 1 А–Д, Ж, З, К; 3А). Отрицательной считали слабое окрашивание цитоплазмы или очаговую реакцию в цитоплазме отдельных опухолевых клеток (1+) и ее полное отсутствие (0) (рис. 1 И, Л, М; 3Б).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 12.0. Нормальность распределения количественных признаков устанавливали методом Шапиро – Уилка. В анализе использовали статистические методы для непараметрического распределения данных. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). С целью определения статистической значимости качественных признаков применяли точный критерий Фишера, количественных признаков – критерий Краскела – Уоллиса для множественного сравнения. Отношение шансов (ОШ) при сравнении двух групп рассчитывали как частное от деления шансов развития исхода в одной группе к шансам развития исхода в другой, где шансами считали отношение числа исследуемых с наличием исхода к числу исследуемых с отсутствием исхода; для рассчитанного ОШ определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошли 243 пациента, которые были разделены на 2 группы – эпителиальные ($n = 181$) и неэпителиальные ($n = 62$) опухоли (табл. 1) – в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Эпителиальные НЭО ($n = 181$)	Неэпителиальные НЭО ($n = 62$)	Другие злокачественные опухоли ($n = 14$)	Значение p
Возраст пациентов, Me [Q1; Q3], лет	56 [46; 66]	53 [37; 63]	55 [39; 64]	0,978*
Женщины / мужчины, абс. (%)	104 (57,5) / 77 (42,5)	38 (61,3) / 24 (38,7)	8 (57,1) / 5 (42,9)	0,891**

НЭО – нейроэндокринные опухоли

* Критерий Краскела – Уоллиса

** Точный критерий Фишера

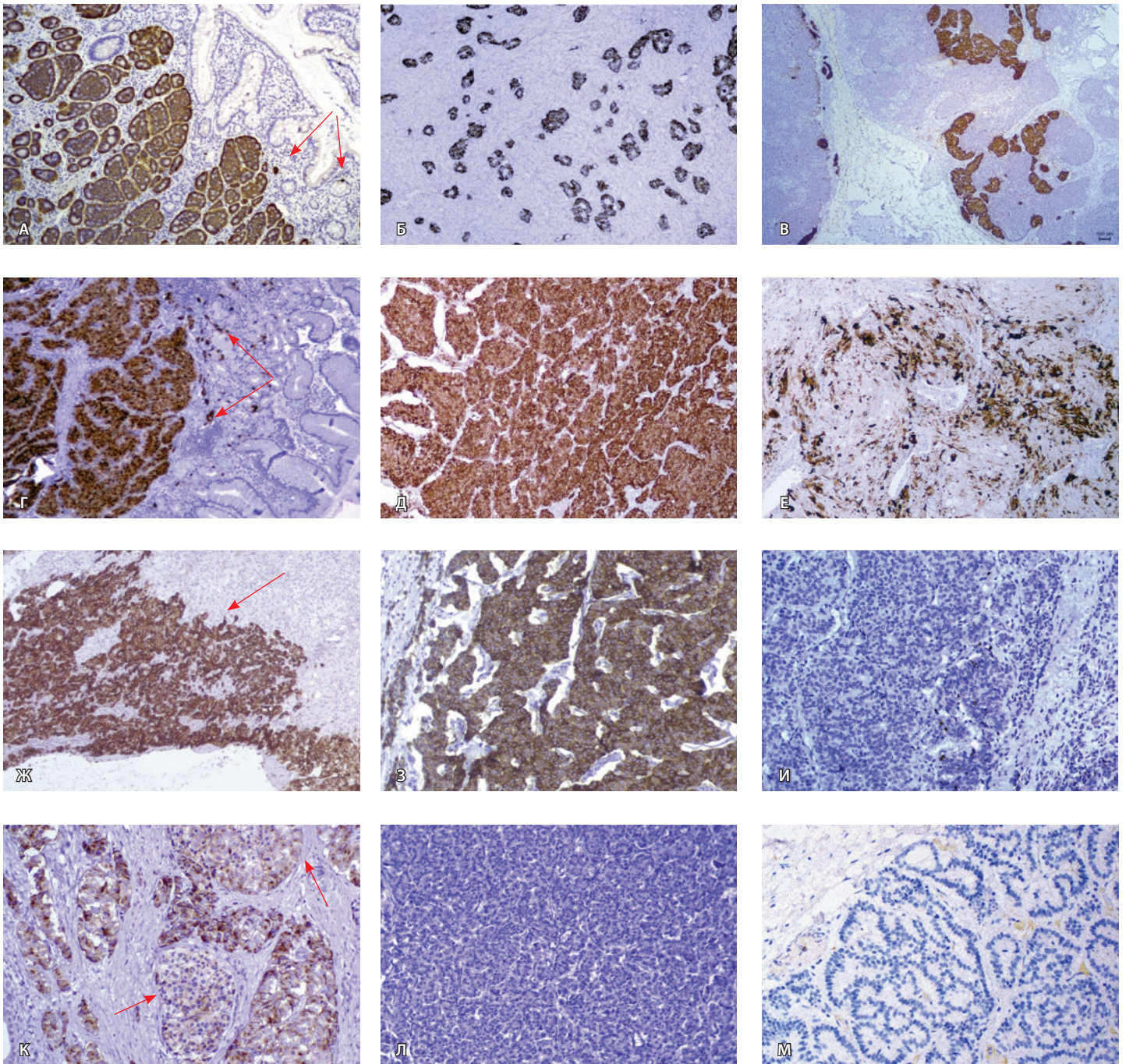


Рис. 1. Интенсивная цитоплазматическая экспрессия Oct4 (3+) в серотонин-продуцирующей нейроэндокринной опухоли (НЭО) подвздошной кишки Grade 1 (А, увеличение $\times 125$), метастазах в яичнике (Б, увеличение $\times 125$) и лимфатическом узле шеи (В, увеличение $\times 40$). Интенсивная экспрессия Oct4 (3+) в высокодифференцированной НЭО желудка и в эндокринных клетках окружающей слизистой (показано стрелками) (Г, увеличение $\times 125$). Интенсивная экспрессия Oct4 (3+) в феохромоцитоме с низким потенциалом метастазирования (Д, увеличение $\times 125$) и в клетках медуллярного слоя надпочечников (Ж, увеличение $\times 125$), неравномерная экспрессия Oct4 с наличием больших полей, где экспрессия очаговая или отсутствует, в феохромоцитоме с высоким метастатическим потенциалом (Е, увеличение $\times 125$). Интенсивная экспрессия Oct4 (3+) в клетках атипичного карциноида легкого (З, увеличение $\times 250$). Негативная реакция с Oct4 в клетках типичного карциноида легкого (И, увеличение $\times 125$). Умеренно выраженная неравномерная экспрессия Oct4 (2+) в клетках инсулиномы поджелудочной железы и слабая очаговая экспрессия (1+) в клетках эндокринного островка (показано стрелками) (К, увеличение $\times 250$). Негативная реакция в клетках нефункционирующей глюкагон-продуцирующей НЭО поджелудочной железы (Л, увеличение $\times 125$) и в высокодифференцированной НЭО прямой кишки (М, увеличение $\times 125$)



2022 г. [12]. Группу сравнения составили 14 пациентов с опухолями различного гистогенеза без нейроэндокринной дифференцировки: аденокарциномы поджелудочной железы (n = 3) и легких (n = 3), рак желудка (n = 3), гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка (n = 1), рак коры надпочечников (n = 3), холангиокарцинома (n = 1).

В группу эпителиальных НЭО включен 181 образец опухолей различной локализации, функциональной активности и степени злокачественности (табл. 2).

Среди функционально активных НЭО были опухоли с карциноидным синдромом (НЭО тонкой кишки, n = 20), АКТГ-эктопическим гиперкортицизмом (НЭО легких, n = 5 и тимуса, n = 2), среди НЭО поджелудочной железы – инсулиномы с гипогликемическим синдромом (n = 11), гастриномы с синдромом Золлингера – Эллисона (n = 3), соматостатиномы с признаками специфического синдрома (n = 2). Среди функционально неактивных НЭО поджелудочной железы выявлена продукция глюкагона (n = 2), панкреатического полипептида (n = 2), кальцитонина (n = 1), в остальных НЭО тип гормона не был выявлен.

В группу неэпителиальных НЭО включены параганглиомы надпочечниковой (феохромоцитомы, n = 54) и внемочечниковой локализации (каротидное тело, n = 5; двенадцатиперстная кишка, n = 1; поджелудочная железа, n = 1; носовая полость, n = 1).

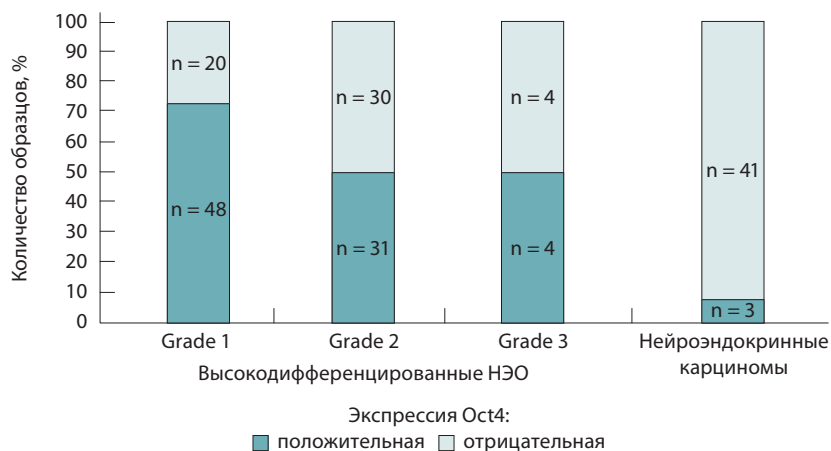


Рис. 2. Экспрессия Oct4 в клетках эпителиальных высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО) и нейроэндокринных карцином в зависимости от степени злокачественности (Grade)

Экспрессия Oct4 в эпителиальных нейроэндокринных опухолях различной локализации

Экспрессия Oct4, расцененная как положительная, выявлена во всех исследованных образцах высококодифференцированных НЭО желудка (100%), тонкой кишки (100%), аппендикса (1/1) и ободочной кишки (3/3), а также в большинстве (18/35, 51,4%) образцов НЭО (карциноидах) бронхолегочной системы (табл. 3, рис. 1, 2). При этом максимально интенсивная цитоплазматическая

Таблица 2. Локализация и функциональная активность нейроэндокринных опухолей

Локализация НЭО	Высокодифференцированные НЭО		Нейроэндокринные карциномы		Количество образцов, абс.
	функционально активные	функционально неактивные	мелкоклеточные	крупноклеточные	
Бронхолегочная система	4	31	9	12	56
Тимус / средостение	2	3	0	2	7
Поджелудочная железа	15	17	0	1	33
Желудок	0	32	8	5	45
Кишечник:	22	7	1	2	32
тонкая кишка	20	0	0	0	20
ободочная кишка	1	2	0	0	3
аппендикс	1	0	0	2	3
прямая кишка	0	5	1	0	6
Почка	0	4	0	0	4
Кожа, карцинома Меркеля	0	0	4	0	4
Всего	43	94	22	22	181

НЭО – нейроэндокринные опухоли

**Таблица 3.** Особенности экспрессии Oct4 в образцах нейроэндокринных опухолей различной локализации и дифференцировки

Локализация и тип опухоли (n)	Интенсивность экспрессии Oct4		
	отрицательная		положительная
	0/1+	2+	
Эпителиальные НЭО			
НЭО легких (n = 56):			
типичные и атипичные карциномы (n = 35)	17	10	8
МК НЭК (n = 9)	9	0	0
КК НЭК (n = 12)	11	0	1
НЭО тимуса / средостения (n = 7):			
ВД НЭО (n = 5)	3	1	1
КК НЭК (n = 2)	1	0	1
НЭО кишечника (n = 32):			
ВД НЭО тонкой кишки (n = 20)	0	0	20
ВД НЭО ободочной кишки (n = 3)	0	0	3
ВД НЭО аппендикса (n = 1)	0	0	1
ВД НЭО прямой кишки (n = 5)	5	0	0
КК НЭК аппендикса (n = 2)	2	0	0
МК НЭК прямой кишки (n = 1)	1	0	0
НЭО желудка (n = 45):			
ВД НЭО (n = 32)	0	3	29
МК НЭК (n = 8)	7	1	0
КК НЭК (n = 5)	5	0	0
НЭО поджелудочной железы (n = 34):			
инсулиномы (n = 11)	6	5	0
гастриномы (n = 3)	3	0	0
соматостатиномы (n = 2)	2	0	0
НФ НЭО (n = 17)	14	3	0
КК НЭК (n = 1)	1	0	0
НЭО почек (n = 8):			
ВД НЭО почек (n = 4)	4	0	0
Карциномы Меркеля (n = 4)	4	0	0
Неэпителиальные НЭО (n = 62)			
Феохромоцитомы (n = 54)	1	12	41
Параганглиомы (n = 8)	5	3	0

n – количество образцов, ВД – высокодифференцированная, КК – крупноклеточная, МК – мелкоклеточная, НФ – нефункционирующие, НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭК – нейроэндокринная карцинома

реакция Oct4 (3+) обнаружена во всех исследованных энтерохромаффино-клеточных НЭО тонкой кишки с карциноидным синдромом (см. рис. 1 А–В), аппендикса и ободочной кишки и подавляющем большинстве (90,6%) энтерохромаффиноподобно-клеточных НЭО желудка (см. рис. 1Г), а также в 22,8% карциноидов легких (см. рис. 13) и в 1/5 образцов НЭО тимуса / средостения (см. табл. 3).

При Oct4-положительных НЭО экспрессия этого фактора выявлена также и в метастазах этих опухолей (см. рис. 1Б). Следует отметить, что в высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы ни в одном из исследованных случаев максимальная цитоплазматическая экспрессия Oct4 (3+) не обнаружена. Негативными к Oct4 были все исследованные эпителиальные НЭО почек, прямой кишки (см. рис. 1М), гастриномы и соматостатиномы поджелудочной железы. Частота выявления положительной (2+/3+) экспрессии Oct4 в цитоплазме опухолевых клеток статистически значимо различалась в зависимости от локализации НЭО ($p < 0,001$).

Экспрессия Oct4 в эпителиальных нейроэндокринных опухолях в зависимости от степени злокачественности. Частота выявления экспрессии Oct4 статистически значимо различалась в НЭО в зависимости от степени злокачественности ($p < 0,001$), составив 70,6% при НЭО Grade 1, 50,8% при НЭО Grade 2, 50% при НЭО Grade 3 и 6,8% при нейроэндокринных карциномах (см. рис. 2). Среди нейроэндокринных карцином экспрессия Oct4 выявлена в 1/22 (4,5%) случаев мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы желудка (Oct4 2+) и 2/22 (9,1%) случаев крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легкого и средостения (оба случая – Oct4 3+) (рис. 3). Шансы выявить экспрессию Oct4 в цитоплазме клеток были статистически значимо выше при высокодифференцированных НЭО, чем при нейроэндокринных карциномах (ОШ 21,01, 95% ДИ 6,19–71,25; $p < 0,001$).

Экспрессия Oct4 в эпителиальных нейроэндокринных опухолях в зависимости от их функциональной активности. Цитоплазматическая экспрессия Oct4 была положительной в 67,4% функционально активных и 40,6% функционально неактивных НЭО (рис. 4) и статистически значимо чаще встречалась среди функционально активных НЭО (ОШ 3,03, 95% ДИ 1,47–6,25; $p = 0,003$).

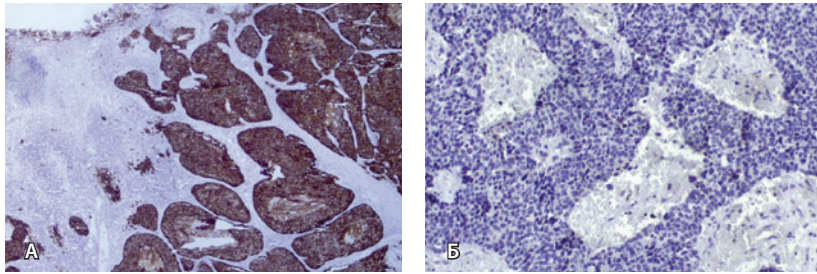


Рис. 3. Интенсивная цитоплазматическая экспрессия Oxt4 (3+) в крупноклеточной нейроэндокринной карциноме легкого (А, увеличение $\times 125$) и отсутствие экспрессии в мелкоклеточной карциноме легкого (Б, увеличение $\times 250$)

Экспрессия Oxt4 в неэпителиальных нейроэндокринных опухолях в зависимости от локализации и степени злокачественности. Экспрессия Oxt4 выявлена в 90,3% (56/62) неэпителиальных НЭО, включая 98,1% (53/54) феохромоцитом и 37,5% (3/8) параганглиом вненадпочечниковой локализации (см. табл. 3). Максимальная экспрессия Oxt4 отмечена в 41 феохромоцитоме из 54 (см. рис. 1Д).

Среди 54 феохромоцитом было 43 опухоли с низким метастатическим потенциалом и 11 – с высоким, максимальная экспрессия Oxt4 статистически значимо чаще встречалась в феохромоцитоме с низким по сравнению с высоким метастатическим потенциалом – 41/43 против 2/11 феохромоцитом соответственно (ОШ 60,0, 95% ДИ 8,71–413,3; $p < 0,001$).

Обращало на себя внимание наличие в феохромоцитомах с высоким метастатическим потенциалом больших участков, имеющих вид

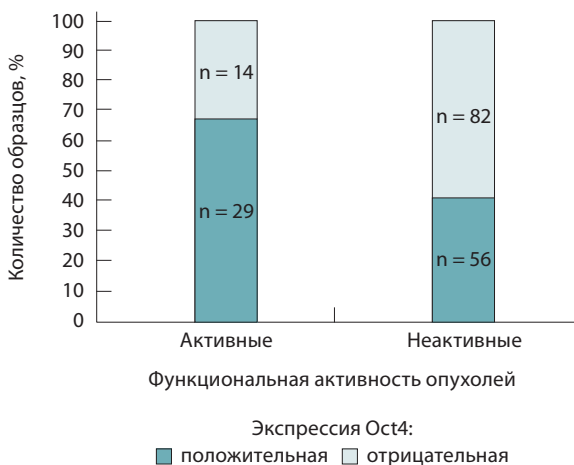


Рис. 4. Экспрессия Oxt4 в клетках эпителиальных нейроэндокринных опухолей в зависимости от их функциональной активности

«проплешин», в которых Oxt4 экспрессировали только отдельные клетки или небольшие группы опухолевых клеток (см. рис. 1Е). Из всех феохромоцитом негативной к Oxt4 была только одна онкоцитарная опухоль (1/54, 1,8%).

Экспрессия Oxt4 в эндокринных клетках неизменных тканей

Максимально интенсивная цитоплазматическая реакция (3+) с Oxt4 наблюдалась в образцах нормальных эндокринных клеток окружающей НЭО слизистой оболочки тонкой, толстой и прямой кишки, желудка и в клетках медуллярного слоя надпочечников (см. рис. 1 А, Г, Ж, обозначено стрелками). В клетках эндокринных островков поджелудочной железы цитоплазматическая экспрессия Oxt4 была слабой, очаговой (1+) или умеренно выраженной (2+) и чаще локализовалась по периферии островков (см. рис. 1К, обозначено стрелками).

Группа сравнения – опухоли без нейроэндокринной дифференцировки. Во всех 14 исследованных опухолях различного гистогенеза и без нейроэндокринной дифференцировки цитоплазматическая экспрессия Oxt4 не выявлена.

Экспрессия Oxt4 как предиктор высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей

Наличие экспрессии Oxt4 в клетках НЭО со специфичностью 94,83% и чувствительностью 60,58% соответствовало высокодифференцированным вариантам НЭО. Прогностическая ценность положительного результата составила 96,51%.

Обсуждение

Согласно полученным данным, экспрессия Oxt4 в клетках НЭО с высокой специфичностью (94,83%) и средней чувствительностью (60,58%) соответствовала высокодифференцированным вариантам НЭО. Мы изучили этот феномен на конкретных типах функционирующих и нефункционирующих нейроэндокринных неоплазий различной локализации и степени дифференцировки и показали, что интенсивная цитоплазматическая экспрессия фактора Oxt4 характерна лишь для высокодифференцированных НЭО определенных локализаций, а в других она или слабо выражена, или вовсе отсутствует.

R.E. Alexander и соавт. впервые описали экспрессию Oxt4 в цитоплазме нормальной мозговой ткани надпочечников и в параганглиомах, включая феохромоцитомы, а также в эпителиальных НЭО



других типов [9, 10]. Авторы получили аналогичные нашим результаты с использованием моноклональных и поликлональных антител и с помощью иммуоэлектронной микроскопии доказали, что экспрессия Oct4 была тесно ассоциирована именно с эндокринными гранулами в клетках этих опухолей. По их данным, цитоплазматическая экспрессия Oct4 была выявлена в 96% высокодифференцированных «карциноидных» опухолей, в 67% умеренно дифференцированных НЭО и только в 12% нейроэндокринных карцином. Они также установили сильную обратную корреляцию между величиной индекса Ki-67 и интенсивностью экспрессии Oct4. Мы в своем исследовании использовали те же моноклональные антитела Oct4, что и R.E. Alexander и соавт. (клон MRQ-10, Cell Marque), и, хотя наши данные в целом согласуются с их результатами, есть и отличия. По нашим данным, цитоплазматическая экспрессия Oct4 была выявлена всего в 6,8% нейроэндокринных карцином (против 12%, полученных R.E. Alexander и соавт. [9]), но эти отличия легко объяснить тем, что высокодифференцированные НЭО Grade 3 были выделены в классификациях НЭО только после 2017 г. [12], а до этого они часто попадали в группу нейроэндокринных карцином. Что касается низкодифференцированных нейроэндокринных карцином, из которых мы отдельно рассматривали мелкоклеточные и крупноклеточные варианты, очевидно, что в них процессы формирования и накопления эндокринных гранул нарушены, как и механизмы депонирования гормонов. Наши данные свидетельствуют о том, что цитоплазматическая экспрессия Oct4 в НЭО позволяет оценить степень дифференцировки, функциональный тип и, вероятно, хотя и косвенно – особенности формирования эндокринных гранул в их клетках.

Ген Oct4 человека расположен на хромосоме 6, состоит из 5 экзонов и кодирует 3 основные изоформы, известные как Oct4A, Oct4B и Oct4B1. Изоформы Oct4A и Oct4B человека состоят из 360 и 265 аминокислот, где последние 225 С-концевых аминокислот у них идентичны [13]. На нуклеотидном уровне Oct4A и Oct4B идентичны в экзонах 2–5, но различаются в экзоне 1 [5, 14]. Oct4B, который по сравнению с Oct4A является укороченным вариантом, состоит из 2 субъединиц – Oct4B1 и Oct4B, а Oct4B1 содержит дополнительный экзон 2с [5, 13]. Изоформы Oct4A и Oct4B отличаются по их внутриклеточной локализации: изоформа Oct4A локализуется в ядре, а Oct4B – в цитоплазме клеток [5]. В эмбриональных, индуцированных полипотентных и базальных клетках экспрессия Oct4 локализуется в ядре [3, 5, 13]. Несмотря

на различия в биологических функциях изоформ Oct4, до сих пор активно изучают экспрессию этого фактора в ядрах клеток, а феномен его экспрессии в цитоплазме нормальных соматических и опухолевых клеток долгое время игнорировали и даже оценивали как артефакт. При этом было показано, что иммуногистохимический и иммунофлуоресцентный методы позволяют различать Oct4A и Oct4B по их локализации в клетке [14]. И хотя роль изоформы Oct4B при ее локализации в цитоплазме клеток до конца не ясна, предполагается, что она тесно связана с транскрипцией генетической информации [15]. Синтез факторов транскрипции обычно начинается со специфической транскрипции мРНК с геномной ДНК с последующей миграцией мРНК на рибосомы в цитоплазме клеток для дальнейшей трансляции информации, а затем полученные белковые продукты мигрируют обратно в ядро и регулируют его транскрипционную активность по типу обратной связи [8]. На субклеточную локализацию Oct4, как и других факторов транскрипции, влияет множество различных факторов – связывание с определенными партнерами, изоформы белков и наличие или отсутствие сигналов как ядерной, так и неядерной локализации [5, 14]. Высказывается также гипотеза о важной роли Oct4B в реакции на стресс [3, 6].

Данные о роли цитоплазматической экспрессии Oct4 в опухолях разных типов очень ограничены. Н.Н. Yu и соавт. наблюдали изолированную цитоплазматическую или сочетанную – цитоплазматическую и ядерную – локализацию Oct4 в образцах плоскоклеточного рака полости рта [16]. Подобные результаты были получены и при исследовании глиом [17]. Цитоплазматическую экспрессию фактора Oct4 в плоскоклеточном раке языка и губы некоторые авторы связали с нейроэндокринной дифференцировкой этих опухолей [18, 19]. В связи с вышесказанным изучение роли ядерной и цитоплазматической локализации в клетках транскрипционных факторов, таких как Oct4, представляется важным параметром, который в дальнейшем поможет прояснить механизмы роста и прогрессирования не только НЭО, но и опухолей других типов. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в этом направлении с использованием конкретных изоформ Oct4 и с учетом специфичности разных клонов антител.

Несмотря на то что эндокринные гранулы – очень важные органеллы в нормальных эндокринных клетках и клетках НЭО, отличия в механизмах формирования гранул разных типов и депонирования в них широкого спектра гормонов до конца не изучены. Известно, что субстратом для



эндокринных гранул служат молекулы, связанные с хромогранинами и секретогранинами, а некоторые из них участвуют и в сортировке, и в протеолитической обработке прогормонов [20]. Пока не ясно, какую именно функцию выполняет Oct4 в эндокринных гранулах, но на основании полученных нами данных становится очевидным, что максимально интенсивная экспрессия этого фактора в цитоплазме клеток высокодифференцированных НЭО непосредственно связана с формированием в них многочисленных эндокринных гранул, способных, как и их нормальные аналоги, накапливать и депонировать гормональные продукты определенных типов (серотонин, катехоламины, гистамин и их аналоги): экспрессия Oct4 значительно чаще встречалась в функционально активных НЭО (ОШ 3,03, 95% ДИ 1,47–6,25; $p = 0,003$), то есть в опухолях с сохраненными свойствами гормонального синтеза и секреции. Возможно, интенсивная экспрессия Oct4 отражает участие этого фактора в механизмах клеточной дифференцировки, формирования и стабилизации в них эндокринных гранул. В НЭО, в которых цитоплазматическая экспрессия Oct4 слабая или вообще отсутствует, формирование эндокринных гранул, вероятно, происходит по Oct4-независимым механизмам. Таким образом, цитоплазматическая экспрессия Oct4 представляет собой очень специфичный признак хорошо гранулированных высокодифференцированных НЭО, продуцирующих определенный спектр гормонов.

Выраженная цитоплазматическая экспрессия Oct4 коррелирует с высокой степенью дифференцировки НЭО именно тех локализаций, где практически не встречаются нейроэндокринные карциномы. Это в первую очередь касается энтерохромаффино-клеточных высокодифференцированных НЭО тонкой кишки, энтерохромаффиноподобно-клеточных высокодифференцированных НЭО желудка, а также клеток феохромоцитомы. Обращает на себя внимание, что отсутствие экспрессии Oct4 отмечено только в одном случае феохромоцитомы

онкоцитарного строения. Возможно, этот редкий вариант феохромоцитомы следует выделить в самостоятельную подгруппу, как это уже было принято для аденокортикального рака [21, 22].

При депонировании гормонов других типов, вероятно, используются другие механизмы, в которых Oct4 вообще не участвует или его участие ограничено. В нашем исследовании это хромогранин-А-негативные гранулы L-клеток НЭО прямой кишки, эндокринные гранулы НЭО почек, части карциноидов легких и тимуса, большинства НЭО поджелудочной железы. И хотя в НЭО поджелудочной железы мы не наблюдали максимальной интенсивной экспрессии Oct4 (3+), умеренно выраженная экспрессия (2+) этого фактора чаще выявлялась в менее агрессивных опухолях (инсулиномах) по сравнению с другими типами НЭО этой локализации.

Заключение

Нами впервые получены данные, свидетельствующие о том, что интенсивная экспрессия Oct4 в цитоплазме клеток хорошо гранулированных энтерохромаффино-клеточных и энтерохромаффиноподобно-клеточных высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта и феохромоцитомы, а также в их нормальных клеточных аналогах отражает участие Oct4 в механизмах клеточной дифференцировки. Положительная цитоплазматическая экспрессия Oct4 представляет собой очень специфичный признак хорошо гранулированных высокодифференцированных НЭО, продуцирующих определенный спектр гормонов. Прогностическая ценность интенсивной цитоплазматической экспрессии Oct4 в диагностике высокодифференцированных НЭО составила 96,51%. Особенности и интенсивность экспрессии Oct4 в НЭО разных типов могут быть в дальнейшем использованы для разработки более дифференцированных подходов как к диагностике, так и к терапии этих опухолей. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.Е. Гуревич – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных результатов, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.А. Иловайская – анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование

текста; А.Ю. Луговская – набор клинического материала, анализ результатов исследования, написание текста; Е.В. Маркарова – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Л.М. Когония – анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Г.Р. Сетдикова – критический пересмотр результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи; В.М. Тюрина, И.П. Яковенко – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
2. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
3. Karagiannis P, Takahashi K, Saito M, Yoshida Y, Okita K, Watanabe A, Inoue H, Yamashita JK, Todani M, Nakagawa M, Osawa M, Yashiro Y, Yamanaka S, Osafune K. Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development. *Physiol Rev*. 2019;99(1):79–114. doi: 10.1152/physrev.00039.2017.
4. Гуревич ЛЕ, Бондаренко ЕВ, Васюкова ОА, Михалева ЛМ. Роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) в дифференцировке соматических клеток, их злокачественной трансформации и прогрессировании опухолей. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022;10(54):7–22. doi: 10.31088/CEM2021.10.54.7-22.
5. Gurevich LE, Bondarenko EV, Vasyukova OA, Mikhaleva LM. [The role of Yamanaka cocktail transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, c-Myc) in the differentiation of somatic cells, their malignant transformation, and tumor progression]. *Clinical and Experimental Morphology*. 2022;10(54):7–22. Russian. doi: 10.31088/CEM2021.10.54.7-22.
5. Mehravar M, Ghaemimanes F, Poursani EM. An overview on the complexity of OCT4: At the level of DNA, RNA and protein. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(4):1121–1136. doi: 10.1007/s12015-020-10098-3.
6. Mohiuddin IS, Wei SJ, Kang MH. Role of OCT4 in cancer stem-like cells and chemotherapy resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(4):165432. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.03.005.
7. Chen W, Wang YJ. Multifaceted roles of OCT4 in tumor microenvironment: Biology and therapeutic implications. *Oncogene*. 2025;44(18):1213–1229. doi: 10.1038/s41388-025-03408-x.
8. van Schaijk B, Davis PF, Wickremesekera AC, Tan ST, Itinteang T. Subcellular localization of the stem cell markers OCT4, SOX2, NANOG, KLF4 and c-MYC in cancer: A review. *J Clin Pathol*. 2018;71(1):88–91. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204815.
9. Alexander RE, Cheng L, Grignon DJ, Idrees MT. Cytoplasmic OCT4 staining is a sensitive marker of neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol*. 2014;45(1):27–32. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.006.
10. Alexander RE, Cheng L, Grignon DJ, Idrees M. Cytoplasmic staining of OCT4 is a highly sensitive marker of adrenal medullary-derived tissue. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):727–733. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182793dc2.

The diagnostic value of cytoplasmic expression of the transcription factor Oct4 in neuroendocrine tumors

L.E. Gurevich¹ • I.A. Ilovayskaya¹ • A.Y. Lugovskaya¹ • E.V. Markarova¹ • L.M. Kogoniya¹ • G.R. Setdikova¹ • V.M. Tyurina¹ • I.P. Yakovenko¹

Background: The transcription factor Oct4 plays an important role in tumor progression; however, it has not been adequately studied in neuroendocrine neoplasms. Its impact on the differentiation, functional activity of neuroendocrine cells and mechanisms of neurosecretory granule formation remains unclear.

Aim: To evaluate the diagnostic value of the qualitative and quantitative determination of the transcription factor Oct4 cytoplasmic expression in neuroendocrine tumors (NETs) of various localizations, hormonal activity, and grade.

Methods: In this single-center observational cross-sectional comparative two-sample study we analyzed the Oct4 expression in primary and metastatic NETs in tumor samples from 257 patients (243 with NETs and 14 with other tumor types) who were followed up or consulted at Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) from 2000 to 2025. Tissue samples of tumors obtained during surgery or biopsy, as well as samples of unaffected NET-adjacent mucosa of the small intestine, colon and rectum, stomach, pancreatic islets and adrenal medullaries were examined. The Oct4 expression was assessed by immunohistochemistry with anti-Oct4 monoclonal antibodies (MRQ-10, RTU). A positive result was an intensive and even cytoplasmic reaction in most tumor cells scored as 3+ if 90 to 100% cells were stained and 2+ if 50 to 89% cells were stained. A negative result for the expression

looked as mild cytoplasmic staining or focal reaction in cytoplasm of some tumor cells (1+) or complete absence of staining (0).

Results: Oct4 expression was present in 181 epithelial NETs of various locations and functional activities (56 bronchopulmonary, 7 thymus / mediastinum, 33 pancreas, 45 stomach, 32 intestine, 4 kidneys and 4 Merkel cell carcinomas), in 62 non-epithelial NETs (54 adrenal pheochromocytomas and 8 extra-adrenal paragangliomas), and in 14 non-neuroendocrine tumors. There were 135 low-grade (LG) NETs and 44 high-grade (HG) neuroendocrine carcinomas (22 small cell and 22 large cell). Positive (2+/3+) Oct4 cytoplasmic staining was found in 100% of LG ECL- and EC-cell NETs of the stomach, small intestine, and appendix + colon (32/32, 20/20, and 4/4, respectively), 98.1% (53/54) of adrenal pheochromocytomas, 51.4% (18/35) of lung carcinoids, 40% (2/5) of thymus/mediastinum, and 24.5% (8/33) of pancreatic NETs. The highest Oct4 expression (3+) was detected in total (100%) of LG NETs of the small intestine (20/20) and appendix + colon (4/4), 90.6% (29/32) of the stomach, 75.4% (41/54) of adrenal pheochromocytomas (41/54), 22.8% (8/35) of lung carcinoids, 20% (1/5) of thymus / mediastinum, 62.5% (3/8) of extra-adrenal paragangliomas, and in none of pancreatic NETs. The highest Oct4 expression (3+) was found in 2 of 11 pheochromocytomas with increased metastatic potential, compared to 41 of 42 those with low metastatic

potential. All NETs of the kidneys (4/4) and rectum (5/5), gastrinomas and somatostatinomas of the pancreas (3/3 and 2/2, respectively), 1 oncocytic pheochromocytoma (1.8%), 62.5% (5/8) of extra-adrenal paragangliomas and all tumors without neuroendocrine differentiation (100%, 14/14) were negative for Oct4. Positive Oct4 expression was observed significantly more frequent in functionally active NETs than in functionally inactive ones (67.4% vs 40.6%, respectively, odds ratio (OR) 3.03, 95% confidence interval (CI) 1.47 to 6.25, p = 0.003), and in well-differentiated NETs compared with neuroendocrine carcinomas (60.6% vs 6.8%, OR 21.01, 95% CI 6.19 to 71.25; p < 0.001). Positive cytoplasmic expression of Oct4 with a high specificity of 94.83% and sensitivity of 60.58% is a marker of well-differentiated NETs. The predictive value of positive cytoplasmic expression of Oct4 in the diagnosis of well-differentiated NETs is 96.51%.

Conclusion: The maximal Oct4 expression was found in the cytoplasm of EC- and ECL-cell of well-differentiated NETs of the gastrointestinal tract, as well as in adrenal pheochromocytomas and their normal cell counterparts. Positive cytoplasmic expression of Oct4 was a highly specific marker of well-differentiated NETs with possible hormonal activity. The specificity of Oct4 expression in various NETs could be used for the development of new individualized approaches to their diagnosis and therapy.



11. Turyova E, Mikolajcik P, Grendar M, Kudelova E, Holubekova V, Kalman M, Marcinek J, Hrciar M, Kovac M, Miklusica J, Laca L, Lasabova Z. Expression of OCT4 isoforms is reduced in primary colorectal cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1166835. doi: 10.3389/fonc.2023.1166835.
12. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115–154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
13. Wang X, Dai J. Concise review: isoforms of OCT4 contribute to the confusing diversity in stem cell biology. *Stem Cells.* 2010;28(5):885–893. doi: 10.1002/stem.419.
14. Liedtke S, Stephan M, Kögler G. Oct4 expression revisited: potential pitfalls for data misinterpretation in stem cell research. *Biol Chem.* 2008;389(7):845–850. doi: 10.1515/BC.2008.098.
15. Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA, Gokhale PJ, Andrews PW. OCT4 spliced variants are differentially expressed in human pluripotent and nonpluripotent cells. *Stem Cells.* 2008;26(12):3068–3074. doi: 10.1634/stemcells.2008-0530.
16. Yu HH, Featherston T, Tan ST, Chibnall AM, Brasch HD, Davis PF, Itinteang T. Characterization of cancer stem cells in moderately differentiated buccal mucosal squamous cell carcinoma. *Front Surg.* 2016;3:46. doi: 10.3389/fsurg.2016.00046.
17. Guo Y, Liu S, Wang P, Zhao S, Wang F, Bing L, Zhang Y, Ling EA, Gao J, Hao A. Expression profile of embryonic stem cell-associated genes Oct4, Sox2 and Nanog in human gliomas. *Histopathology.* 2011;59(4):763–775. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03993.x.
18. Baillie R, Itinteang T, Yu HH, Brasch HD, Davis PF, Tan ST. Cancer stem cells in moderately differentiated oral tongue squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 2016;69(8):742–744. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203599.
19. Ram R, Brasch HD, Dunne JC, Davis PF, Tan ST, Itinteang T. The identification of three cancer stem cell subpopulations within moderately differentiated lip squamous cell carcinoma. *Front Surg.* 2017;4:12. doi: 10.3389/fsurg.2017.00012.
20. Ishii J, Sato-Yazawa H, Kashiwagi K, Nakadate K, Iwamoto M, Kohno K, Miyata-Hiramatsu C, Masawa M, Onozaki M, Noda S, Miyazawa T, Takagi M, Yazawa T. Endocrine secretory granule production is caused by a lack of REST and intragranular secretory content and accelerated by PROX1. *J Mol Histol.* 2022;53(2):437–448. doi: 10.1007/s10735-021-10055-5.
21. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, Papotti MG. Overview of the 2022 WHO classification of adrenal cortical tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):155–196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8.
22. Prinzi A, Guarnotta V, Di Dalmazi G, Canu L, Ceccato F, Ferrà F, Badalamenti G, Albertelli M, De Martino MC, Fanciulli G, Modica R, Pani A, Arcidiacono F, Barca I, Donnarumma F, Zanatta L, Torchio M, Alessi Y, Vitiello C, Frasca F, Malandrino P. Multicentric retrospective analysis of oncocytic adrenocortical carcinoma: Insights into clinical and management strategies. *Endocr Pathol.* 2025;36(1):11. doi: 10.1007/s12022-025-09857-0.

Key words: Oct4, neuroendocrine tumors, pheochromocytoma, paraganglioma, functional type, malignant potential

For citation: Gurevich LE, Ilovayskaya IA, Lugovskaya AY, Markarova EV, Kogoniya LM, Setdikova GR, Tyurina VM, Yakovenko IP. The diagnostic value of cytoplasmic expression of the transcription factor Oct4 in neuroendocrine tumors. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(4):169–179. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-017.

Received September 2, 2025; revised October 22, 2025; accepted for publication November 1, 2025; published online November 19, 2025

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

L.E. Gurevich, the study concept and design, data collection, analysis of the results, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; I.A. Ilovayskaya, data analysis and interpretation, text writing and editing; A.Y. Lugovskaya, clinical data collection, analysis of the results, text writing; E.V. Markarova, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; L.M. Kogoniya, data analysis, text writing and editing; G.R. Setdikova, critical review of the study results, approval of the final version of the manuscript; V.M. Tyurina, I.P. Yakovenko, clinical data collection, analysis and interpretation of the results. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Larisa E. Gurevich – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: larisgur@mail.ru

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit, Professor of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Anna Y. Lugovskaya – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>. E-mail: annettae.let@gmail.com

Ekaterina V. Markarova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>. E-mail: katemarkarova@mail.ru

Lali M. Kogoniya – MD, PhD, Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>. E-mail: lali51@yandex.ru

Galiya R. Setdikova – MD, PhD, Head of Department of Morphological Diagnostics, Oncology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: galiya84@mail.ru

Vlada M. Tyurina – Junior Research Fellow, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Unit¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1426-0917>. E-mail: tyurina.vm@mail.ru

Irina P. Yakovenko – Pathologist, Pathological Anatomy Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3890-4330>. E-mail: Irinaakovenko029@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Телемониторинг как инструмент влияния на психологическое состояние пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: проспективное рандомизированное контролируемое исследование

Ахмедзянова Д.А.¹ • Шумская Ю.Ф.¹ • Владзимирский А.В.¹ • Мнацаканян М.Г.² • Решетников Р.В.¹

Ахмедзянова Дина Альфредовна – мл. науч. сотр. сектора научных проектов по телемедицине отдела научных медицинских исследований¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7705-9754>
✉ 127051, г. Москва, ул. Петровка, 24–1, Российская Федерация. E-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Шумская Юлия Федоровна – начальник сектора научных проектов по телемедицине отдела научных медицинских исследований¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8521-4045>.
E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Владзимирский Антон Вячеславович – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Мнацаканян Марина Генриковна – д-р мед. наук, врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы № 1, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского²;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9337-7453>.
E-mail: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

Решетников Роман Владимирович – канд. физ.-мат. наук, руководитель отдела научных медицинских исследований¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9661-0254>.
E-mail: reshetnikovRV1@zdrav.mos.ru

Актуальность. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) становятся все более распространенными в мире. Они влияют не только на физическое, но и на психологическое состояние пациентов, сопровождаясь симптомами тревоги и депрессии, которые ухудшают течение ВЗК и качество жизни. Отрицательный вклад вносят также страх перед заболеванием и отсутствие возможности постоянного контакта с врачом. Перспективным решением этой проблемы представляется применение телемониторинга, доказавшего свою эффективность при использовании у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Удаленное наблюдение обеспечивает доступ к обучающей информации, медицинской помощи по запросу независимо от географической удаленности пациента от врача, а также может рассматриваться как потенциальный инструмент поддержания психологического состояния пациентов. **Цель** – оценить влияние телемедицинского наблюдения на изменение психологического состояния пациентов с ВЗК по сравнению с очным наблюдением.

Материал и методы. Выполнено интервенционное рандомизированное проспективное контролируемое исследование. С апреля 2023 по апрель 2024 г. проводился последовательный набор пациентов в гастроэнтерологическом отделении Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета. Пациенты, соответствующие критериям включения (старше 18 лет, с диагностированным ВЗК, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании), были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы очного и телемедицинского наблюдения. На момент включения в исследование и через 6 месяцев наблюдения у них была проведена оценка и сравнение параметров клинической активности ВЗК (опросник SCCAI / HBI), депрессии и тревоги (опросник HADS), алекситимии (опросник TAS-26) и висцеральной чувствительности (опросник VSI). Наблюдение с применением телемедицинских технологий осуществлялось с использованием веб-сайта и ежемесячного контроля состояния при помощи аудиоопроса. Анализ результатов опросников проводился для доступных пациентов, методы импутации данных не применялись.

Результаты. В исследование включено 116 пациентов, из которых 48 были исключены (4 – по причине наступления беременности, 44 отказались от участия в исследовании). Итоговую выборку исследования составили 68 пациентов (30 женщин). Медиана возраста выборки – 30,5 года. Группу телемониторинга составили 32 человека, очного наблюдения – 36. На момент включения в исследование у 57,4% (n = 39) пациентов определена клиническая ремиссия заболевания, у 47% (n = 32) отмечены признаки тревоги или депрессии, у 92,4% (n = 61) – висцеральной гиперчувствительности, у 58,7% (n = 37) – алекситимии. На момент включения в исследование статистически значимой разницы между пациентами групп сравнения не выявлено. Через 6 месяцев наблюдения баллы HADS и VSI в группе телемониторинга были ниже, чем у пациентов группы очного наблюдения: тревога – 5,5 и 8 (p = 0,025), депрессия – 4 и 6 (p = 0,04), висцеральная чувствительность – 21,5 и 30 (p = 0,013) соответственно. Разница показателей алекситимии и клинической активности отсутствовала.

Заключение. Применение телемониторинга способствует улучшению психологического состояния пациентов с ВЗК в сравнении с очным наблюдением. Интеграция телемониторинга в качестве дополнительного компонента в существующие стандарты лечения позволит усовершенствовать оказание медицинской помощи пациентам с ВЗК, в особенности с признаками тревоги, депрессии, висцеральной гиперчувствительности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, телемониторинг, психологическое состояние, тревога и депрессия

Для цитирования: Ахмедзянова ДА, Шумская ЮФ, Владзимирский АВ, Мнацаканян МГ, Решетников РВ. Телемониторинг как инструмент влияния на психологическое состояние пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Альманах клинической медицины. 2025;53(4):180–193. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-016.

Поступила 22.05.2025; доработана 21.10.2025; принята к публикации 29.10.2025; опубликована онлайн 12.11.2025

¹ ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; 127051, г. Москва, ул. Петровка, 24–1, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2, Российская Федерация



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а именно болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – заболевания, характеризующиеся хроническим рецидивирующим воспалением различных участков желудочно-кишечного тракта [1]. Их течению свойственно чередование периодов ремиссии и обострений; последние сопровождаются болями, диареей, слабостью, снижением массы тела и гематохезией, что нередко требует госпитализации и значительно ухудшает качество жизни пациентов [1–3]. Даже после достижения ремиссии у пациентов могут сохраняться расстройства стула, боли в животе, общая слабость [4], а также снижение качества жизни, связанного со здоровьем [5].

Хронический характер болезни, выраженность симптомов, приносящих дискомфорт и вызывающих беспокойство, сложность многокомпонентных схем медикаментозной терапии, длительные периоды нетрудоспособности формируют у пациентов ощущение безысходности, усугубляя их психоэмоциональное состояние [2, 3]. По данным метаанализа В. Barberio и соавт., симптомы тревоги наблюдались у 32,1% пациентов с ВЗК, депрессии – у 25,2% [6]. При этом, согласно исследованию E.P. Terlizzi, B. Zablotsky, распространенность этих расстройств в общей популяции США составляет 18,2 и 21,4% соответственно [7]. Более того, депрессия и тревога снижают приверженность терапии, что ухудшает прогноз при лечении ВЗК [8]. Исследование В. Kochar и соавт. показало, что депрессия ассоциирована с более частыми рецидивами и агрессивным течением ВЗК [9].

Учитывая необходимость пожизненного наблюдения за пациентами с ВЗК, применение телемедицинских технологий (ТМТ) открывает новые возможности для данной когорты больных. Телемедицинский мониторинг состояния здоровья пациента – способ оказания медицинской помощи с применением ТМТ, предусматривающий регулярное дистанционное взаимодействие медицинских работников с пациентами и/или их законными представителями на протяжении определенного периода времени [10].

В некоторых исследованиях оценивалось влияние телемониторинга (ТМ) на симптомы тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК. Так, в обзоре A.G. Gravina и соавт. показано, что в большинстве исследований применение ТМТ не влияло на уровни тревоги и депрессии [11]. Сходные результаты представлены в систематическом обзоре L.Pang и соавт. [12]. Стоит отметить, что в контексте психологического состояния важно не только рассматривать проявления тревоги

или депрессии, но и подходить к вопросу более комплексно, учитывая такие особенности, как наличие висцеральной гиперчувствительности и алекситимии, заключающейся в сложности осознания и вербализации собственных чувств и эмоций. Данные компоненты психологического состояния пациентов с ВЗК коррелируют между собой [13], однако ранее они не оценивались в ходе исследований с применением ТМТ. Скомпрометированное психологическое благополучие и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с ВЗК могут провоцировать развитие симптомов, подобных проявлениям синдрома раздраженного кишечника (СРК) [14]. Такие симптомы клинически сложно дифференцировать от проявлений обострения заболевания, что обуславливает необходимость проведения комплексного обследования пациентов для исключения атаки ВЗК. Это приводит к повышению нагрузки на систему здравоохранения и влияет на самого пациента, так как часть обследований при определении активности ВЗК являются инвазивными. Своевременная профилактика, диагностика и коррекция нарушений психологического состояния пациентов помогут избежать описанной выше проблемы. ТМТ позволяют не только проводить мониторинг состояния пациентов, но и предоставлять им проверенную обучающую информацию о заболевании.

Цель исследования – оценить влияние телемедицинского наблюдения на изменение психологического состояния пациентов с ВЗК по сравнению с очным наблюдением.

Материал и методы

Описание исследования выполнено согласно чек-листу CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [15].

Проведено интервенционное рандомизированное проспективное контролируемое исследование, дизайн которого отражен на рис. 1. Исследование состояло из 3 этапов.

Первый этап

Отбор пациентов с ВЗК проводили после стационарного лечения в гастроэнтерологическом отделении.

Критерии соответствия. В исследование включали пациентов старше 18 лет с диагностированным ВЗК, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: беременность; когнитивные или сенсорные нарушения, препятствующие пониманию вопросов в опросах

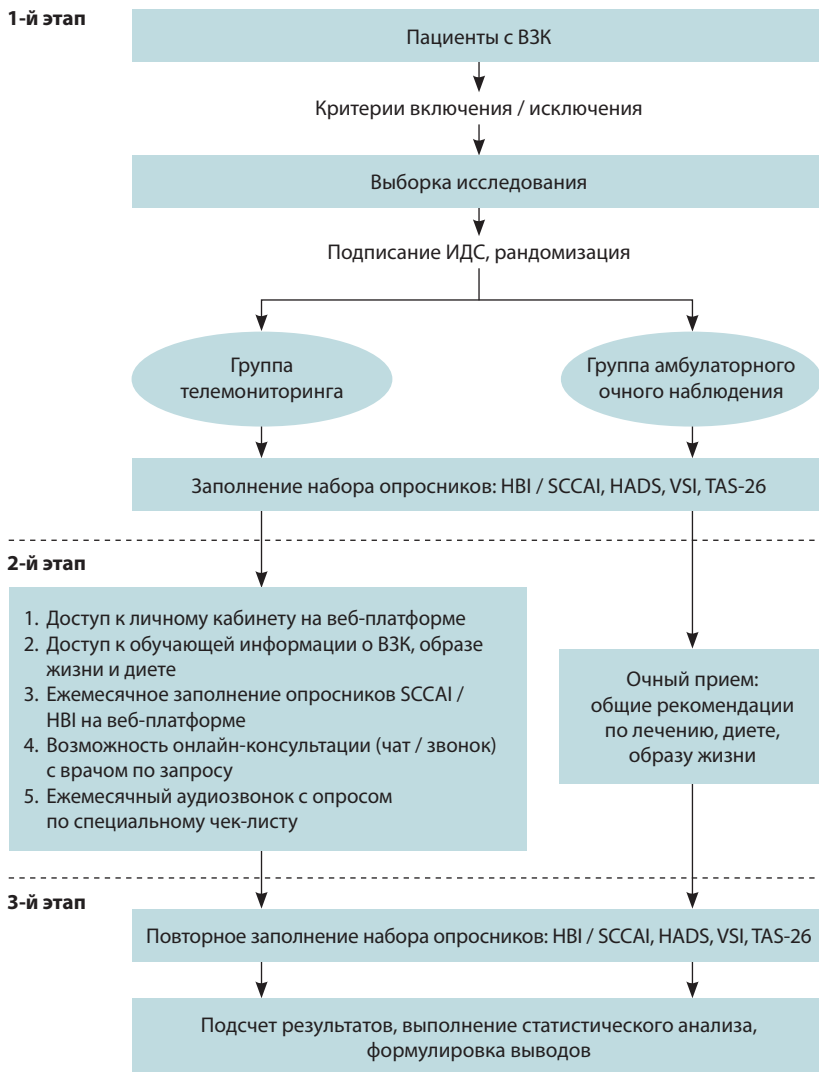


Рис. 1. Дизайн исследования. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HBI (Harvey-Bradshaw Index) – индекс Харви – Брэдшоу, SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) – простой индекс активности язвенного колита, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ИДС – информированное добровольное согласие

и инструментах исследования; отсутствие устройства для доступа к веб-платформе; участие в других клинических исследованиях; первичный диагноз психического заболевания; тяжелые сопутствующие заболевания. Из исследования исключали пациентов с диагностированными онкологическими заболеваниями, беременных, а также лиц, отказавшихся от участия на любом этапе исследования.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения, после их согласия на участие в исследовании было предложено подписать информированное согласие, далее они были рандомизированы в две группы: очного амбулаторного наблюдения и наблюдения с использованием ТМТ. Пациенты заполняли набор опросников для оценки психологического состояния. Выбор опросников проводился согласно разработанной методике¹:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Опросник HADS имеет две шкалы: тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D). Для каждой из шкал сумма 0–7 баллов означает отсутствие тревоги или депрессии, 8–10 баллов – наличие субклинической тревоги и/или депрессии, 11–21 балл – клинической тревоги и/или депрессии;
- индекс висцеральной чувствительности (англ. Visceral Sensitivity Index, VSI): 0–10 баллов – нет висцеральной гиперчувствительности, 11–30 баллов – висцеральная гиперчувствительность средней степени, 31–75 баллов – тяжелая висцеральная гиперчувствительность;
- Торонтская шкала алекситимии (англ. 26-item Toronto Alexithymia Scale, TAS-26): 26–62 баллов – нет алекситимии, 63–74 балла – возможно наличие алекситимии, 75–130 баллов – явно выраженная алекситимия;
- клиническая активность БК – индекс Харви – Брэдшоу (англ. Harvey-Bradshaw Index, HBI): 0–4 балла – ремиссия, 5–6 баллов – легкая атака, 7–8 баллов – среднетяжелая атака, ≥ 9 баллов – тяжелая атака;
- клиническая активность ЯК – простой индекс активности ЯК (англ. Simple Clinical Colitis Activity Index, SCCAI): 0–4 балла – ремиссия, 5–10 баллов – легкая атака, 11–17 баллов – среднетяжелая атака, ≥ 18 баллов – тяжелая атака.

Второй этап

Для группы амбулаторного наблюдения: очный прием, общие рекомендации по диете и образу жизни.

Для группы ТМ: доступ к веб-сайту с адаптированной для пациентов обучающей информацией о ВЗК, необходимой коррекции образа жизни, диетических рекомендациях, методиках психологической самопомощи [16]; ежемесячное заполнение опросников HBI для пациентов с БК / SCCAI

¹ Васильев ЮА, Шумская ЮФ, Ахмедзянова ДА, Мнацаканян МГ, Решетников РВ. Выбор средств дистанционного анкетирования (опросников) пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: Методические рекомендации № 60. М.: ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 2024. 56 с.

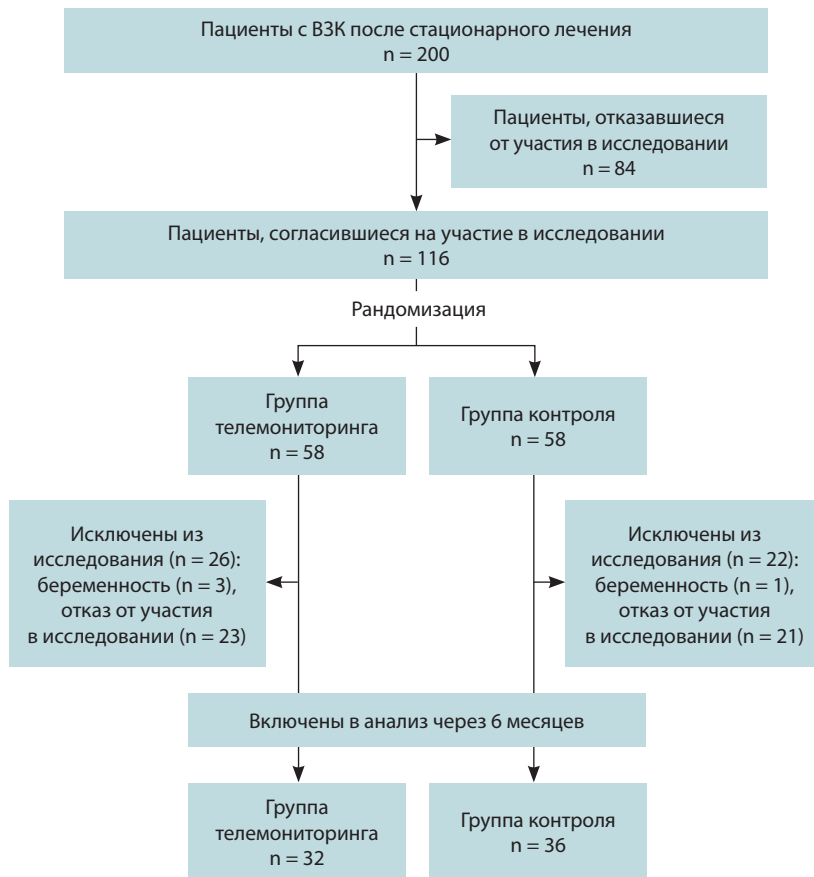


Рис. 2. Формирование выборки исследования. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

для пациентов с ЯК на веб-платформе для оценки клинической активности ВЗК; возможность онлайн-консультации с врачом-гастроэнтерологом по запросу посредством чата или телефонного звонка. Для повышения приверженности веб-платформе и своевременного выявления признаков обострения ВЗК пациентам группы ТМ ежемесячно проводился аудиозвонок.

Третий этап

Повторное заполнение набора опросников (HBI / SCCAI, HADS, VSI, TAS-26). Анализ результатов и сравнение групп между собой.

Популяция исследования

После стационарного лечения в гастроэнтерологическом отделении отобрано 200 пациентов с ВЗК старше 18 лет, не соответствующих критериям не включения, из них 84 человека отказались от участия в исследовании (рис. 2). Среди отказавшихся пациентов было 45 (53,6%) женщин, 39 мужчин (46,4%), 57 (67,8%) имели ЯК, 27 (32,2%) – БК, средний

возраст отказавшихся составил $35,5 \pm 4,8$ года. Первичную выборку составили 116 пациентов (табл. 1), которые были рандомизированы в группу ТМ и группу контроля в соотношении 1:1.

В дальнейшем из группы ТМ были исключены 26 человек (3 в связи с наступившей во время исследования беременностью, 23 отказались от продолжения участия в исследовании). Из контрольной группы были исключены 22 пациента (1 в связи с наступившей во время исследования беременностью, 21 отказался от повторного заполнения опросников на второй контрольной точке) (см. рис. 2). Для дальнейшего анализа использовали только данные пациентов, дошедших до конечной точки ($n = 68$).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 11-23 от 15.06.2023).

Обоснование размера выборки и методы статистического анализа

Расчет размеров выборки произведен с использованием ожидаемых результатов оценки уровней тревоги по данным HADS. Стандартное отклонение принято равным 4,4 балла, исходя из исследования A. Avinigi и соавт. (2022) [17], а ожидаемая разница выбрана равной 4 баллам [18]. В соответствии с формулой для определения размера выборки в двух независимых группах

$$n = 2 \times \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

для выявления разницы в одностороннем изменении уровня тревоги в 4 балла по опроснику HADS-A на уровне значимости $\alpha = 0,05$ и статистической мощности $\beta = 0,80$ необходимое количество пациентов составляет 19 человек в группе. С учетом потенциальных потерь 20%, минимальный размер выборки составляет не менее 48 пациентов.

Количественные переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) в случае нормального распределения или медианы с указанием первого и третьего квартилей ($\text{Me} [Q1; Q3]$) – при отклонении от нормальности. Категориальные переменные описаны с использованием абсолютных и относительных значений (проценты).

Оценку корреляции между переменными проводили вычислением коэффициента ранговой

**Таблица 1.** Описание первичной выборки исследования (n = 116)

Параметр	Значение
Половой состав, абс. (%)*:	
женщины	60 (51,7)
мужчины	56 (48,3)
Возраст, лет	34 [26; 41]
Заболевание, абс. (%)*:	
болезнь Крона	63 (54,3)
язвенный колит	53 (45,6)
Клиническая активность заболевания, абс. (%)*:	
ремиссия	57 (49,14)
легкая атака	39 (33,62)
среднетяжелая атака	13 (11,21)
тяжелая атака	7 (6,03)
HADS, домен тревоги, баллы	7 [4; 10]
HADS, домен депрессии, баллы	5 [3; 8]
VSI, баллы	32 [22; 43]
TAS-26, баллы	66 [58; 71,25]

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

* Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля от общего числа пациентов, у которых данный параметр был оценен

корреляции Спирмена и Пирсона, значение коэффициента корреляции $|r| > 0,70$ соответствовало сильной связи, $0,50 \leq |r| < 0,69$ – средней, $0,30 \leq |r| < 0,49$ – умеренной, $|r| < 0,29$ – слабой связи.

Для сравнения между группами по количественным данным был использован t-тест (при нормальном распределении выборочных средних) либо критерий Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального). При сравнении групп по номинальным данным применяли критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера.

Все анализы выполнены с помощью R версии не ниже 4.2.0. Значение $p < 0,05$ принимали за границу статистической значимости.

Анализ данных проводили без импутации пропущенных значений; расчеты выполняли только для параметров, по которым имелись фактические данные, при этом строки с отсутствующими значениями не удаляли из набора данных.

Таблица 2. Распределение пациентов по параметрам тревоги, депрессии, висцеральной чувствительности и алекситимии

Параметр	Количество пациентов, абс. (%)
HADS, домен депрессии:	
нет депрессии (менее 8 баллов)	50 (75,8)
депрессия (8 и более баллов)	16 (24,2)
HADS, домен тревоги:	
нет тревоги (менее 8 баллов)	38 (57,6)
тревога (8 и более баллов)	28 (42,4)
VSI:	
нет висцеральной гиперчувствительности	5 (7,6)
висцеральная гиперчувствительность средней степени	27 (40,9)
выраженная висцеральная гиперчувствительность	34 (51,5)
TAS-26:	
нет алекситимии	26 (41,3)
алекситимия	37 (58,7)

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

Количество наблюдений по отдельным показателям различается в зависимости от представленности данных (HADS – n = 66, VSI – n = 66, TAS-26 – n = 63)

Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля от общего числа пациентов, у которых данный параметр был оценен

Результаты

Итоговую выборку исследования составили 68 пациентов [19], из них 30 (44,1%) женщин и 38 (55,9%) мужчин. У 35 пациентов диагностирован ЯК, у 33 – БК. Медиана возраста пациентов – 30,5 [25; 41] года, большинство пациентов выборки – лица моложе 50 лет. Группу ТМ составили 32 человека, группу очного наблюдения – 36. По данным опросников клинической активности заболевания SCCAI / НВІ, на момент включения в исследование (последний день пребывания в гастроэнтерологическом стационаре) пациенты распределились следующим образом: ремиссия – 39 (57,4%), обострение – 29 (42,6%), при этом легкая атака – у 23 (33,8%) больных, среднетяжелая атака – у 6 (8,8%).

Во время пребывания в гастроэнтерологическом отделении 57 пациентам проведено эндоскопическое исследование толстой кишки

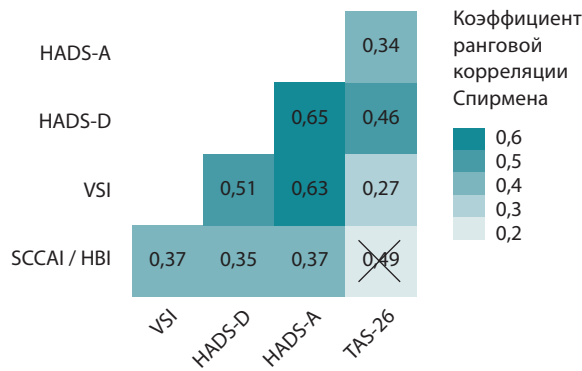


Рис. 3. Корреляционная матрица показателей психологического состояния пациентов на момент включения в исследование ($n = 68$). Символом (X) обозначена корреляция ниже уровня статистической значимости ($p < 0,05$). HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HBI (Harvey-Bradshaw Index) – индекс Харви – Брэдшоу, SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) – простой индекс активности язвенного колита, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

и терминального отдела подвздошной кишки. Согласно его результатам, распределение по эндоскопической активности было следующим: ремиссия – у 18 (31,6%) пациентов, легкая активность – у 21 (36,8%), средняя степень активности – у 14 (24,6%), высокая степень активности – у 4 (7%).

По данным опросника HADS, у 24,2% пациентов были признаки депрессии, у 42,4% – тревоги. Всего признаки тревоги или депрессии выявлены у 47% ($n = 32$) пациентов, при этом 30,7% из них находились в ремиссии ВЗК, сочетание тревоги с депрессией наблюдалось у 21,2% ($n = 14$). Только у 7,6% пациентов выборки индекс висцеральной чувствительности соответствовал норме, тогда как более чем у половины была выраженная висцеральная гиперчувствительность. Распространенность алекситимии составила 58,7% (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа на момент включения в исследование наблюдалась положительная связь средней силы между показателями тревоги и депрессии ($\rho = 0,65$, $p < 0,05$),

Таблица 3. Характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование

Параметр	Очная группа	Группа телемониторинга	Значение p^*
Половой состав, абс. (%)**:			0,06
женщины	12 (33,3)	18 (56,25)	
мужчины	24 (66,7)	14 (43,75)	
Возраст, лет	35,5 [26; 41,25]	31,6 \pm 10,05	0,19
Заболевание, абс. (%)**:			0,46
болезнь Крона	19 (52,8)	14 (43,75)	
язвенный колит	17 (47,2)	18 (56,25)	
Клиническая активность, абс. (%)**:			0,78
ремиссия	20 (55,6)	19 (59,38)	
легкая атака	12 (33,3)	11 (34,38)	
среднетяжелая атака	4 (11,1)	2 (6,25)	
HADS, домен тревоги, баллы	7,1 \pm 3,8	6,6 \pm 4,5	0,72
HADS, домен депрессии, баллы	5,6 \pm 3,9	5,0 \pm 2,6	0,09
VSI, баллы	33,2 \pm 14,9	30,2 \pm 14,1	0,34
TAS-26, баллы	62,5 \pm 8,9	66,1 \pm 8,4	0,19

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

Количество наблюдений по отдельным показателям различается в зависимости от представленности данных: по половому составу – $n = 68$, возрасту – $n = 68$, заболеванию – $n = 68$, параметрам клинической активности – $n = 68$, тревоги – $n = 66$, депрессии – $n = 66$, висцеральной чувствительности – $n = 66$, алекситимии – $n = 63$

* При сравнении групп по количественным данным использован t -тест (при нормальном распределении выборочных средних) или критерий Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального), при сравнении групп по номинальным данным – критерий χ^2 Пирсона

** Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля от общего числа пациентов, у которых данный параметр был оценен

**Таблица 4.** Характеристика пациентов в группах очного наблюдения и телемониторинга по параметрам клинической активности, тревоги, депрессии, висцеральной чувствительности и алекситимии через 6 месяцев наблюдения

Параметр	Очная группа	Группа телемониторинга	Значение p*	Разница
Клиническая активность заболевания, абс. (%)**:			0,097	Не применимо
ремиссия	24 (67)	28 (87)		
легкая атака	12 (33)	4 (13)		
HADS, домен тревоги, баллы	7,8 ± 3,9	5,9 ± 3,8	0,025	2
HADS, домен депрессии, баллы	5,8 ± 3,0	4,5 ± 3,0	0,04	2
VSI, баллы	31,2 ± 13,8	24,7 ± 14,3	0,013	7
TAS-26, баллы	64,1 ± 11,9	63,6 ± 9,9	0,58	-1

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

* При сравнении групп по количественным данным использован t-тест (при нормальном распределении выборочных средних) или критерий Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального), при сравнении групп по номинальным данным – критерий χ^2 Пирсона

** Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля от общего числа пациентов, у которых данный параметр был оценен

а также между показателями тревоги и индекса висцеральной чувствительности ($\rho = 0,63$, $p < 0,05$). Выявлена положительная связь умеренной силы между тревогой и алекситимией ($\rho = 0,34$, $p < 0,05$), а также депрессией и алекситимией ($\rho = 0,46$, $p < 0,05$). Между показателями индекса висцеральной чувствительности и депрессии установлена положительная связь средней силы ($\rho = 0,51$, $p < 0,05$), а между уровнем тревоги и клинической активностью заболевания – умеренной силы ($\rho = 0,37$, $p < 0,05$). Кроме того, и тревога, и депрессия были связаны с клинической активностью заболевания с корреляциями умеренной силы ($\rho = 0,37$ и $\rho = 0,35$ соответственно, $p < 0,05$) (рис. 3).

На момент включения в исследование группы статистически значимо не различались между собой по оцениваемым параметрам ($p > 0,05$) (табл. 3).

Динамика параметров в очной группе
Статистически значимой разницы показателей индекса висцеральной чувствительности, тревоги, депрессии, алекситимии в очной группе в динамике не выявлено ($p > 0,05$).

Динамика параметров в группе телемониторинга
При сравнении состояния пациентов группы ТМ на момент включения и через 6 месяцев наблюдения выявлены следующие изменения: снижение выраженности висцеральной гиперчувствительности (в среднем на 6,5 балла опросника VSI, $p < 0,001$), уменьшение выраженности проявлений алекситимии (в среднем на 3,5 балла опросника TAS-26, $p = 0,018$); показатели тревоги и депрессии в динамике значимо не изменились ($p = 0,19$ и $p = 0,17$ соответственно).

Таблица 5. Сравнение долей пациентов с ухудшенным психологическим состоянием по опроснику HADS через 6 месяцев наблюдения

Параметр HADS, абс. (%)*	Очная группа	Группа телемониторинга	Значение p**
Депрессия	12 (35,3)	6 (18,7)	0,17
Тревога	19 (55,9)	10 (31,3)	0,51
Тревога или депрессия	21 (61,8)	11 (34,4)	0,03
Тревога и депрессия	10 (29,4)	5 (15,6)	0,24

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

* Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля от общего числа пациентов, у которых данный параметр был оценен

** Точный тест Фишера

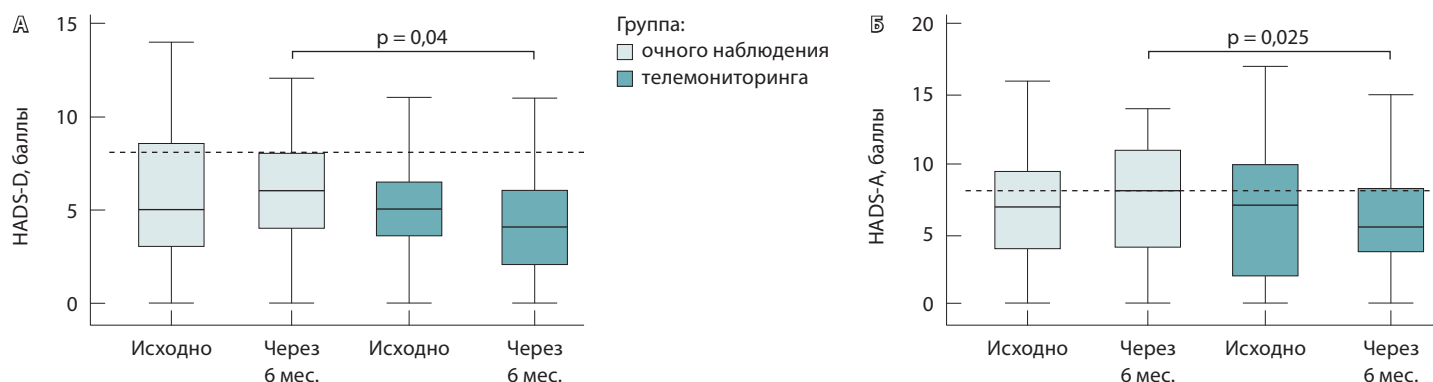


Рис. 4. Показатели депрессии (А) и тревоги (Б) опросника HADS в группах очного наблюдения и телемониторинга в момент включения в исследование (исходно) и через 6 месяцев наблюдения. Пунктирной линией указано пороговое значение для наличия тревоги и депрессии. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, А – домен тревоги, D – домен депрессии

Сравнение параметров между группами через 6 месяцев наблюдения

Как видно из данных табл. 4, через 6 месяцев наблюдения показатели индексов клинической активности заболевания между группами не отличались ($p = 0,1$). Баллы опросника HADS для домена депрессии были ниже в группе ТМ ($p = 0,04$), как и показатель тревоги ($p = 0,025$).

Через 6 месяцев при сравнении долей пациентов с ухудшенным психологическим состоянием по опроснику HADS получена статистически значимая разница между группами очного наблюдения и ТМ для показателя тревоги или депрессии ($p = 0,03$). Для остальных показателей статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 5).

Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика показателей тревоги и депрессии (в группе ТМ отмечалось уменьшение баллов HADS, а в очной группе – увеличение) (рис. 4).

Через 6 месяцев наблюдения индекс висцеральной чувствительности в группе ТМ оказался ниже, чем в очной ($p = 0,013$) (рис. 5А), при этом динамика его снижения в группе ТМ была более значимой (в группе ТМ показатели опросника VSI в среднем снизились на 6,5 балла, а в очной группе – на 2,5 балла). По показателю алекситимии не выявлено статистически значимой разницы между группами через 6 месяцев наблюдения ($p = 0,58$) (рис. 5Б), при этом снижение среднего числа баллов опросника TAS-26 отмечено только в группе ТМ.

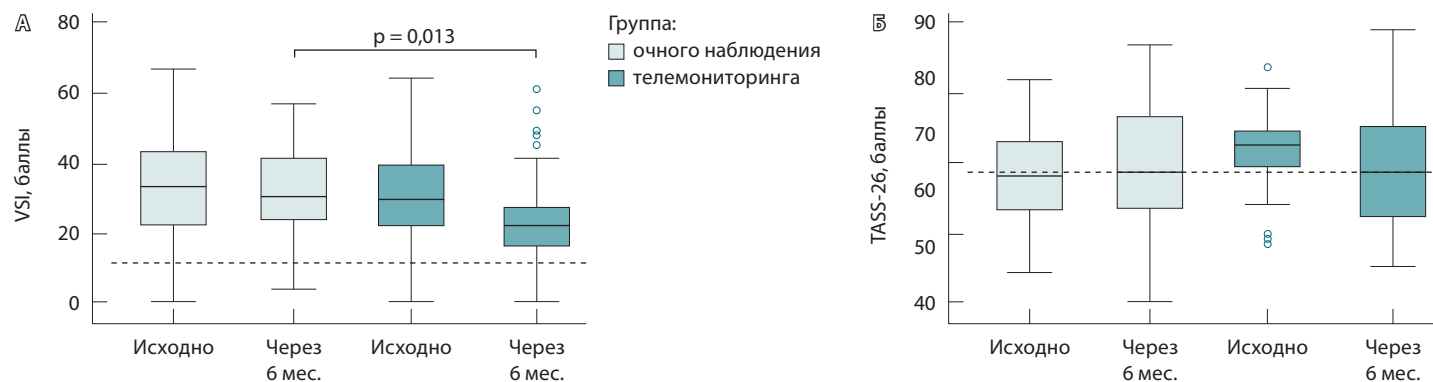


Рис. 5. Показатели индекса висцеральной чувствительности (А) и алекситимии (Б) в группах очного наблюдения и телемониторинга в момент включения в исследование (исходно) и через 6 месяцев наблюдения. Пунктирной линией указано пороговое значение для наличия висцеральной гиперчувствительности и алекситимии. TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale) – Торонтская шкала алекситимии, VSI (Visceral Sensitivity Index) – индекс висцеральной чувствительности

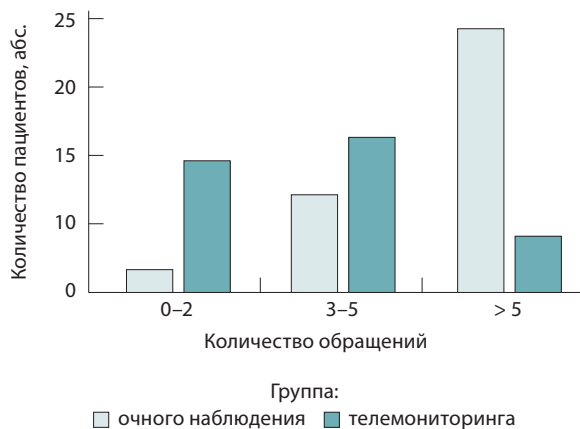


Рис. 6. Сравнение частоты обращений пациентов на амбулаторные консультации между группами очного наблюдения и телемониторинга

Частота обращений пациентов на амбулаторные консультации

Медиана числа обращений пациентов очной группы на амбулаторные консультации к врачу-гастроэнтерологу составила 7 [5; 9] раз, в то время как в группе ТМ она была существенно ниже – 3 [1,5; 4] раза ($p < 0,001$) (рис. 6). Пациенты очной группы по сравнению с группой ТМ чаще обращались на очные консультации более 6 раз за период наблюдения (отношение шансов 9,67, 95% доверительный интервал 2,49–37,52; $p < 0,001$).

Пациенты группы ТМ обращались на онлайн-консультации посредством чата телемедицинской платформы в среднем 6 раз за время наблюдения. Частота госпитализаций участников обеих групп статистически значимо не различалась ($p > 0,1$).

Обсуждение

Нами проведено исследование, направленное на оценку влияния ТМ на психологическое состояние пациентов с ВЗК. В рамках работы на момент включения в исследование, а также через 6 месяцев наблюдения выполнен анализ психологических характеристик в группе ТМ и в контрольной группе. ТМ включал в себя регулярную ежемесячную оценку активности заболевания, предоставление пациентам доступа к специализированной веб-платформе, содержащей проверенную обучающую информацию, ежемесячный аудиозвонок пациентам с опросом по чек-листу, а также возможность консультации с врачом-гастроэнтерологом.

Улучшение психологического состояния, наряду с достижением ремиссии заболевания, рассматривается врачами-гастроэнтерологами как

одна из конечных точек лечения ВЗК [20]. Ранее проведенные исследования, посвященные применению ТМТ при ВЗК, включали оценку уровня тревоги и депрессии. Мы применили более комплексный подход и помимо упомянутых показателей оценили уровень висцеральной чувствительности. Примечательно, что ТМ доказал свою эффективность для улучшения всех трех аспектов по сравнению с очным наблюдением. Кроме того, мы провели оценку наличия алекситимии, которая играет роль в формировании симптомов тревоги.

У 47% пациентов выборки в нашем исследовании на момент включения наблюдались признаки тревоги или депрессии. В систематическом обзоре М.Р. Eugenicos, N.B. Ferreira показано, что симптомы тревоги и депрессии ухудшают клиническую картину ВЗК, сокращают периоды ремиссии, снижают приверженность терапии. Пациенты с тревогой и депрессией обращаются за медицинской помощью либо необоснованно часто, либо только в критической ситуации, требующей экстренного вмешательства, оба этих фактора приводят к увеличению расходов ресурсов здравоохранения [21]. L. Sweeney и соавт. в систематическом обзоре доказали, что более высокие уровни тревоги и депрессии связаны с большей интенсивностью боли при ВЗК [22]. Эти результаты могут объясняться в том числе наличием четкой взаимосвязи между уровнями тревоги, депрессии и висцеральной гиперчувствительностью, обуславливающей гипералгезию и развитие СРК-подобных симптомов у пациентов, как показано в настоящей работе (см. рис. 3). По данным систематического обзора R. Neuendorf и соавт., такие изменения сохраняются даже в ремиссии заболевания, а именно: распространенность депрессии среди пациентов с ВЗК в ремиссии составляет 16,5%, тогда как распространенность тревоги в той же группе пациентов – 31,4% [23]. В нашей выборке у 19,6% пациентов в ремиссии были признаки депрессии и у 29,4% – тревоги, что соотносится с данными литературы.

В нашем исследовании установлено, что ТМ более эффективен в плане снижения уровней тревоги и депрессии, чем очное наблюдение. При этом выявлена разнонаправленная динамика этих параметров у пациентов групп очного и удаленного наблюдения. Мы не можем исключить влияние скрытых переменных на данный эффект, чем может объясняться расхождение результатов, полученных нами и другими исследователями. В обзоре A.G. Gravina и соавт. показано, что в большинстве исследований применение ТМТ



не влияло на уровни тревоги и депрессии [11]. Сходные результаты представлены в систематическом обзоре L. Pang и соавт. [12]. Расхождение результатов может быть обусловлено разными размерами выборок в исследованиях (например, в метаанализе L. Pang и соавт. психологическое благополучие оценивалось у 1165 пациентов), применением разных опросников оценки психологического состояния (например, Mental Health Inventory 5, Short Form 12, HADS, Beck Depression Inventory, Spielberger-Trait Anxiety Inventory). В исследованиях также использовались разные инструменты ТМ (веб-платформы, смс-сообщения, электронные письма, мобильные приложения), длительность мониторинга составляла от 6 месяцев до 2 лет. При этом в части исследований, включенных в анализ в упомянутых систематических обзорах, применение ТМТ было способом предоставления когнитивно-поведенческой терапии. Мы использовали персонализированный подход к ТМ, включающий регулярное взаимодействие между пациентом и медицинским специалистом, что могло усилить психологическую поддержку и улучшить эмоциональное состояние пациентов. Кроме того, пациенты получали постоянный доступ к обучающим материалам, которые включали не только информацию о заболевании и его лечении, но и рекомендации по управлению эмоциональным состоянием. В исследованиях доказано, что психообучение пациентов с ВЗК положительно влияет на их психологическое состояние, оптимизирует расходы ресурсов здравоохранения [24].

В нашей выборке у 92,4% пациентов наблюдались признаки висцеральной гиперчувствительности. По данным О.В. Тащян и соавт., у больных ВЗК с СРК-подобными симптомами по сравнению с контрольной группой были статистически значимо снижены параметры как физического, так и психологического показателей качества жизни по данным опросника MOS SF-36 [14]. В нашем исследовании ТМ и обучение пациентов позволили уменьшить выраженность висцеральной гиперчувствительности, что важно, учитывая влияние на качество жизни, а также высокую распространенность в выборке пациентов с ВЗК. При этом в литературе не описано влияния ТМ и психообучения на висцеральную гиперчувствительность ввиду того, что ни одно исследование не включало ее изменение в конечные точки. Мы можем предположить, что в нашем исследовании снижение выраженности висцеральной гиперчувствительности можно объяснить теми же механизмами, что и снижение уровня общей тревоги и депрессии,

а именно возможностью регулярного взаимодействия с врачом и, как следствие, усилением ощущения поддержки, доступом к проверенным обучающим материалам по заболеванию и его лечению, а также рекомендациями по управлению эмоциональным состоянием. Мы не исключаем также непосредственное влияние снижения общей тревоги на уменьшение выраженности висцеральной гиперчувствительности.

Алекситимия, представляющая собой затруднения в осознании и вербализации собственных эмоций, рассматривается как фактор, который может ухудшать течение хронических заболеваний, в том числе ВЗК [25–27]. В нашей выборке у 58,7% пациентов выявлены признаки алекситимии (средний уровень алекситимии составил 66 [57; 70] баллов, значение менее 63 баллов свидетельствует об отсутствии алекситимии), при этом в исследовании Е.Г. Старостиной и соавт. средний уровень алекситимии по результатам TAS-20-R у терапевтических пациентов составил $52,25 \pm 12,38$ балла [27] (значение менее 52 баллов свидетельствует об отсутствии алекситимии). Такие различия в результатах могут быть обусловлены как характеристикой когорты пациентов с ВЗК, так и использованием разных шкал в исследованиях. Алекситимия связана с тревогой (r Спирмена = 0,52) и депрессией (r Спирмена = 0,56) [26, 28] и должна учитываться при планировании психологических вмешательств у пациентов с ВЗК [29]. В нашем исследовании у пациентов группы ТМ отмечено снижение числа баллов опросника TAS-26 в динамике. Наблюдаемое снижение алекситимии по TAS-26 потенциально могло повлиять на уменьшение симптомов тревоги и депрессии, учитывая ранее установленную взаимосвязь между этими состояниями. Вместе с тем на выраженность алекситимии также может влиять множество факторов, которые не оценивались в рамках нашего исследования, что создает новое направление для изучения эффективности дистанционного наблюдения и терапевтического обучения пациентов с ВЗК.

Изменения психологического состояния пациентов могут быть обусловлены получением проверенной понятной информации о заболевании, а также ощущением, что пациент не один и не должен преодолевать все трудности, связанные с заболеванием, в одиночку. Применение ТМТ, доступ к обучающей информации и возможность взаимодействия с врачами в короткие сроки позволяли пациентам чувствовать эмоциональную поддержку, что улучшало их психологическое состояние.



На момент включения в наше исследование 57,4% пациентов находились в клинической ремиссии ВЗК, при этом эндоскопическая ремиссия ВЗК наблюдалась у 31,6% больных. Такая разница между клинической и эндоскопической картинами может объясняться тем, что эндоскопическое исследование проводилось в первые дни госпитализации, после чего пациенты получали соответствующую терапию. Оценка клинической активности ВЗК при помощи опросников в нашем исследовании проводилась на момент выписки из стационара, когда большинство симптомов у пациентов были купированы.

Статистически значимой разницы по показателю клинической активности заболевания между группами сравнения не выявлено, что согласуется с результатами систематических обзоров. L. Pang и соавт. [12] и A.J. Kuriakose Kuzhiyanjal и соавт. [30] также не обнаружили различий в активности заболевания и частоте ремиссии между пациентами, наблюдавшимися очно и с помощью ТМ. Мы объясняем это в том числе тем, что в нашем исследовании, как и в исследованиях, оцениваемых в систематических обзорах, большая доля пациентов на момент включения находилась в клинической ремиссии. Важно также отметить, что ТМ сам по себе не несет лечебной функции, обеспечивая только предоставление наблюдения удаленно. Основой для достижения ремиссии у пациентов с ВЗК была и остается фармакотерапия. ТМ целесообразно применять не в качестве самостоятельного метода, а как дополнение к стандартным клиническим протоколам по ведению пациентов с ВЗК, в особенности при наличии у них сопутствующих психологических нарушений.

Все вышеуказанные результаты были достигнуты при снижении частоты амбулаторных обращений к врачу-гастроэнтерологу для группы ТМ более чем вдвое ($p < 0,001$), частота госпитализаций в группах оставалась сопоставимой. Это соотносится с данными систематического обзора L. Pang и соавт. [12]. Таким образом, ТМ способствует снижению числа очных обращений, не влияя на количество госпитализаций.

Следует отдельно отметить, что выборка настоящего исследования представлена преимущественно пациентами в ремиссии или с легким течением ВЗК (91,2%), и экстраполяция результатов исследования на группы с более тяжелыми формами заболевания требует дополнительного изучения.

Ограничения исследования. Потенциальным ограничением нашего исследования является его моноцентровой характер – в различных медицинских учреждениях могут применяться несколько

отличающиеся подходы к очному ведению пациентов.

Пациенты в группах различались по активности и тяжести течения ВЗК. Эти различия не были статистически значимыми, но могли влиять на терапию, которую пациенты получали в течение периода исследования. Кроме того, учитывая рандомизацию, распределение пациентов по группам могло быть неравномерным по БК и ЯК, однако исследование не предполагало проведение подгруппового анализа, основанного на конкретном заболевании.

Мы не проводили оценку активности заболевания через 6 месяцев наблюдения с помощью объективных методов обследования в связи с отказом части участников в ремиссии от инвазивных процедур (колоноскопия с биопсией и др.), однако считаем достаточной оценку клинической активности с помощью валидных общепринятых опросников.

Использование веб-сайта в качестве инструмента вмешательства также может быть ограничением, так как требует от пациентов наличия устройств для доступа к веб-платформе и компьютерной грамотности, что потенциально влияет на количество и социальные характеристики участников исследования.

К потенциальным ограничениям можно отнести высокий уровень исключения пациентов из исследования по различным причинам. Предварительно рассчитанный перед исследованием минимальный размер выборки составлял 48 пациентов, в итоговую выборку вошли 68 человек. Мы провели сравнение базовых характеристик между итоговой выборкой и пациентами, исключенными из исследования. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что ТМ при ВЗК может служить эффективным инструментом для улучшения психологического состояния пациентов, способствуя достоверному снижению уровней тревоги, депрессии и висцеральной чувствительности. Эти результаты подчеркивают потенциал применения ТМ не только как средства для контроля физических симптомов, но и как инструмента психологической поддержки. На данном этапе развития ТМ не следует рассматривать как альтернативу очному наблюдению, однако его интеграция в качестве дополнительного компонента в существующие стандарты лечения позволит раскрыть новые возможности в оказании медицинской помощи пациентам с ВЗК. ☺



Дополнительная информация

Финансирование

Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР «Научное обоснование моделей и способов организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» (№ ЕГИСУ: 123031400008-4) в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 17.12.2024 № 1184 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы, государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2025 год и плановый период 2026 и 2027 годов».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.А. Ахмедзянова, Ю.Ф. Шумская – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.В. Владимирский, М.Г. Мнацаканян, Р.В. Решетников – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652–2664. doi: 10.1056/NEJMr2002697.
- Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses – part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742–751. doi: 10.1093/ibd/izz100.
- Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses – part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966–976. doi: 10.1093/ibd/izy015.
- Czuber-Dochan W, Dibley LB, Terry H, Ream E, Norton C. The experience of fatigue in people with inflammatory bowel disease: An exploratory study. *J Adv Nurs*. 2013;69(9):1987–1999. doi: 10.1111/jan.12060.
- Stroie T, Preda C, Meianu C, Croitoru A, Gheorghe L, Gheorghe C, Diculescu M. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: What should we look for? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):486. doi: 10.3390/medicina58040486.
- Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):359–370. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- Terlizzi EP, Zablotsky B. Symptoms of anxiety and depression among adults: United States, 2019 and 2022. *Natl Health Stat Rep*. 2024;(213):CS353885. doi: 10.15620/cdc/64018.
- Lewis K, Marrie RA, Bernstein CN, Graff LA, Patten SB, Sareen J, Fisk JD, Bolton JM; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Immune-Mediated Inflammatory Disease. The prevalence and risk factors of undiagnosed depression and anxiety disorders among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(10):1674–1680. doi: 10.1093/ibd/izz045.
- Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF, Raffals LE, Sandler RS. Depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):80–85. doi: 10.1038/ajg.2017.423.
- Лебедев ГС, Алфимов АЕ, Артемова ОР, Владимирский АВ, Шадеркин ИА. Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациентов. Общие принципы организации и проведения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 64 с. doi: 10.33029/9704-8028-1-DIST-2024-1-64.
- Lebedev GS, Alfimov AE, Artemova OR, Vladzmyrskyy AV, Shaderkin IA. [Remote monitoring of patients' health status: General principles of organization and conduct]. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 64 p. Russian. doi: 10.33029/9704-8028-1-DIST-2024-1-64.
- Gravina AG, Pellegrino R, Durante T, Palladino G, D'Onofrio R, Mammone S, Arboretto G, Auletta S, Imperio G, Ventura A, Romeo M, Federico A. Telemedicine in inflammatory bowel diseases: A new brick in the medicine of the future? *World J Methodol*. 2023;13(4):194–209. doi: 10.5662/wjm.v13.i4.194.
- Pang L, Liu H, Liu Z, Tan J, Zhou LY, Qiu Y, Lin X, He J, Li X, Lin S, Ghosh S, Mao R, Chen M. Role of telemedicine in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res*. 2022;24(3):e28978. doi: 10.2196/28978.
- Ромасенко ЛВ, Махов ВМ, Исайкина МА. Расстройство тревожно-депрессивного спектра при воспалительных заболеваниях кишечника (психосоматические соотношения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):9–13. doi: 10.17116/jnevro20191190419.
- Romasenko LV, Makhov VM, Isaykina MA. [Disorders of the anxiety-depressive spectrum in inflammatory bowel diseases (psychosomatic correlations)]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):9–13. Russian. doi: 10.17116/jnevro20191190419.
- Тащян ОВ, Погромов АП, Мнацаканян МГ, Морозова ЮН. Воспалительные заболевания кишечника в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9):128–133. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-128-133.
- Tashchyan OV, Pogromov AP, Mnat-sakanyan MG, Morozova YuN. [Inflammatory bowel diseases in remission with IBS-like symptoms]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):128–133. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-128-133.
- Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, Tunn R, Aggarwal R, Berkwitz M, Berlin JA, Bhandari N, Butcher NJ, Campbell MK, Chidebe RCW, Elbourne D, Farmer A, Fergusson DA, Golub RM, Goodman SN, Hoffmann TC, Ioannidis JPA, Kahan BC, Knowles RL, Lamb SE, Lewis S, Loder E, Offringa M, Ravaut P, Richards DP, Rockhold FW, Schriger DL, Siegfried NL, Stanisewska S, Taylor RS, Thabane L, Torgerson D, Vohra S, White IR, Boutron I. CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025;389:e081123. doi: 10.1136/bmj-2024-081123.
- Akhmedzyanova DA, Shumskaya YF, Vasilev YA, Vladzmyrskyy AV, Omelyanskaya OV, Alymova YA, Mnatsakanyan MG, Panferov AS, Taschyan OV, Kuprina IV, Yurazh MV, Eloev AS, Reshetnikov RV. Effectiveness of telemedicine in inflammatory bowel disease in Russia: TIGE-Rus (Telemonitoring for IBD Goodness Examination in Russia) study protocol of a randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2024;13(24):7734. doi: 10.3390/jcm13247734.



17. Avinir A, Dar S, Taler M, Haj O, Gothelf D, Kopylov U, Ben-Horin S, Mekori-Domachevsky E. Keeping it simple: mental health assessment in the Gastroenterology Department – using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for IBD patients in Israel. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848211066439. doi: 10.1177/17562848211066439.
18. Stroeie T, Preda C, Istratescu D, Ciora C, Croitoru A, Diculescu M. Anxiety and depression in patients with inactive inflammatory bowel disease: The role of fatigue and health-related quality of life. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(19):e33713. doi: 10.1097/MD.00000000000033713.
19. Васильев ЮА, Ахмедзянова ДА, Шумская ЮФ, Мнацаканян МГ, Владимирский АВ, Куприна ИВ, Тащян ОВ, Колосова КЮ, Юраж МВ, Решетников РВ, Омелянская ОВ, авторы; ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», патентообладатель. База данных для оценки влияния очного и телемедицинского наблюдения на различные исходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Пат. 2025620044 Рос. Федерация. Опубл. 09.01.2025. Vasilev YuA, Akhmedzyanova DA, Shumskaya YuF, Mnatsakanyan MG, Vladzimirskyy AV, Kuprina IV, Taschyan OV, Kolosova KYu, Yurazh MV, Reshetnikov RV, Omelyanskaya OV, inventors; GBUZ NPKTS DiT DZM, assignee. The database for the assessment of standard and telemedicine monitoring impact on various outcomes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Russian Federation patent 2025620044. 2025 Jan 9.
20. Шумская ЮФ, Ахмедзянова ДА, Мнацаканян МГ, Колосова КЮ, Тащян ОВ, Юраж МВ, Решетников РВ. Определение методом дельфийского консенсуса списка оцениваемых с помощью опросников параметров при наблюдении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Digital Diagnostics.* 2023;4(4):481–491. doi: 10.17816/DD545997.
- Shumskaya YuF, Akhmedzyanova DA, Mnatsakanyan MG, Kolosova KYu, Tashchyan OV, Yurazh MV, Reshetnikov RV. [Delphi method to determine a list of questionnaire-assessed parameters in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease]. *Digital Diagnostics.* 2023;4(4):481–491. Russian. doi: 10.17816/DD545997.
21. Eugenicos MP, Ferreira NB. Psychological factors associated with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull.* 2021;138(1):16–28. doi: 10.1093/bmb/ldab010.
22. Sweeney L, Moss-Morris R, Czuber-Dochan W, Meade L, Chumbley G, Norton C. Systematic review: Psychosocial factors associated with pain in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):715–729. doi: 10.1111/apt.14493.
23. Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2016;87:70–80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001.

The impact of telemonitoring on the psychological well-being of patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled study

D.A. Akhmedzyanova¹ • Yu.F. Shumskaya¹ • A.V. Vladzimirskyy¹ • M.G. Mnatsakanyan² • R.V. Reshetnikov¹

Background: Inflammatory bowel diseases (IBDs) are becoming increasingly prevalent worldwide. They affect not only physical, but also psychological well-being and are associated with anxiety and depression, which worsen the disease progression and reduce patients' quality of life. Fear of their disease or limited access to consistent medical care may also make a negative contribution. Telemonitoring seems to be a promising solution of this problem, as it has been shown to be effective in management of non-communicable chronic diseases. Remote monitoring provides access to educational resources and medical support regardless of a geographic distance between the patient and the doctor. It may be also considered a potential tool to support psychological well-being of IBD patients.

Aim: To evaluate the impact of telemonitoring on changes over time in psychological well-being of IBD patients compared to standard care and follow-up.

Methods: This was an interventional prospective randomized controlled study. The study patients were consecutively enrolled from April 2023 to April 2024 in the Department of Gastroenterology, University Clinical Hospital No. 1 (Sechenov

University). The patients meeting the inclusion criteria (age over 18 years, with confirmed diagnosis of IBD, having signed a written informed consent to participate in the study) were randomized in a 1:1 ratio to either telemonitoring or standard care groups. At baseline and after 6 months of the follow-up they were assessed for the disease activity parameters (Simple Clinical Colitis Activity Index / Harvey Bradshaw Index, SCCAI / HBI questionnaire), depression and anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), alexithymia (26-item Toronto Alexithymia Scale-26, TAS-26), and visceral sensitivity (Visceral Sensitivity Index, VSI) levels. The telemedicine intervention was done through a custom web platform with monthly audio check-ups to track the patients' condition. The analysis of the questionnaires was based solely on the data from the available patients, and no missing data was imputed.

Results: One hundred and sixteen (116) patients were initially enrolled into the study; 48 of them were excluded (due to pregnancy, 4; withdrawal of consent, 44), resulting in a final sample of 68 patients (30 women) with a median age of 30.5 years. There were 32 patients in the telemonitoring group

and 36 in the standard care group. At baseline, 57.4% (n = 39) of the participants were in clinical remission, 47% (n = 32) exhibited anxiety or depression symptoms, 92.4% (n = 61) had visceral hypersensitivity, and 58.7% (n = 37) were alexithymic. There were no significant between-group differences at baseline. At 6 months of the follow-up, the telemonitoring group showed lower HADS and VSI scores compared to the standard care group (anxiety 5.5 vs 8, p = 0.025; depression 4 vs 6, p = 0.04; visceral sensitivity: 21.5 vs 30, p = 0.013, respectively). No significant differences between the groups were found for alexithymia or disease activity scores.

Conclusion: Telemonitoring facilitates an improvement of psychological well-being in IBD patients compared to conventional face-to-face follow-up. The integration of telemonitoring into the current standards of care could enhance medical care for IBD patients, especially those with anxiety and depression symptoms or visceral hypersensitivity.

Key words: inflammatory bowel disease, telemonitoring, psychological well-being, depression and anxiety



24. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:106502. doi: 10.1155/2012/106502.
25. Wearden A, Cook L, Vaughan-Jones J. Adult attachment, alexithymia, symptom reporting, and health-related coping. *J Psychosom Res.* 2003;55(4):341–347. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00635-9.
26. Martino G, Caputo A, Schwarz P, Bellone F, Fries W, Quattropiani MC, Vicario CM. Alexithymia and inflammatory bowel disease: A systematic review. *Front Psychol.* 2020;11:1763. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01763.
27. Старостина ЕГ, Тэйлор ГД, Квилти ЛК, Бобров АЕ, Мошняга ЕН, Пузырева НВ, Боброва МА, Ивашкина МГ, Кривчикова МН, Шаврикова ЕП, Бэгби М. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;20(4):31–38.
- Starostina EG, Taylor GD, Quilty LK, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV, Bobrova MA, Ivashkina MG, Krivchikova MN, Shavrikova EP, Bagby RM. [A new 20-item version of the Toronto Alexithymia Scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients]. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhatriya.* 2010;20(4):31–38. Russian.
28. Ахмедзянова ДА, Васильев ЮА, Владимирский АВ, Мнацаканян МГ, Шумская ЮФ, Решетников РВ. Характеристика клинического и психоэмоционального статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в популяции России. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание].* 2025;71(4):14. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1824/30/lang,ru/>. doi: 10.21045/2071-5021-2025-71-4-14.
- Akhmedzyanova DA, Vasilev YuA, Vladzimirsky AV, Mnatsakanyan MG, Shumskaya YuF, Reshetnikov RV. [Clinical and psychoemotional profile of inflammatory bowel disease patients in Russia]. *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'a Naselenia [serial online].* 2025;71(4):14. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1824/30/lang,ru/>. Russian. doi: 10.21045/2071-5021-2025-71-4-14.
29. Viganò CA, Beltrami MM, Bosi MF, Zanello R, Valtorta M, Maconi G. Alexithymia and psychopathology in patients suffering from inflammatory bowel disease: Arising differences and correlations to tailoring therapeutic strategies. *Front Psychiatry.* 2018;9:324. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00324.
30. Kuriakose Kuzhiyanjal AJ, Nigam GB, Antoniou GA, Farraye FA, Cross RK, Limdi JK. Management of inflammatory bowel disease using E-health technologies: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(10):1596–1613. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad075.

For citation: Akhmedzyanova DA, Shumskaya YuF, Vladzimirsky AV, Mnatsakanyan MG, Reshetnikov RV. The impact of telemonitoring on the psychological well-being of patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(4):180–193. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-016.

Received May 22, 2025; revised October 21, 2025; accepted for publication October 29, 2025; published online November 12, 2025

Funding

This manuscript was prepared by the authors team as a part of Research and Development Program “The scientific rationale for models, organizational algorithms and provision of medical care with telemedicine technologies” (# 123031400008-4), in accordance with the Order of the Moscow Department of Healthcare from 17.12.2024 # 1184 “On approval of the state tasks financed from the municipal budget of the city of Moscow, for the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Department of Healthcare, for 2025 and planned parts of 2026 and 2027”.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

D.A. Akhmedzyanova, Yu.F. Shumskaya, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing; A.V. Vladzimirsky, M.G. Mnatsakanyan, R.V. Reshetnikov, the study concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Dina A. Akhmedzyanova – MD, Junior Research Fellow, Sector for Telemedicine Research Projects, Medical Research Department¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7705-9754>
✉ Ul. Petrovka 24–1, Moscow, 127051, Russian Federation.
E-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Yuliya F. Shumskaya – MD, Head of Sector for Telemedicine Research Projects, Medical Research Department¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8521-4045>.
E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Anton V. Vladzimirsky – MD, PhD, Deputy Director for Research¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.
E-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Marina G. Mnatsakanyan – MD, PhD, Gastroenterologist, Head of Gastroenterology Department, University Clinical Hospital No. 1, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9337-7453>.
E-mail: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

Roman V. Reshetnikov – PhD (in Phys.-Math.), Head of Medical Research Department¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9661-0254>.
E-mail: reshetnikovRV1@zdrav.mos.ru

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department; ul. Petrovka 24–1, Moscow, 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8–2, Moscow, 119992, Russian Federation



Оригинальная статья

Факторы риска неблагоприятного прогноза при консервативном лечении тяжелых форм язвенного, псевдомембранозного и ишемического колитов: одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование

Кротов Г.А.¹ • Данилов М.А.¹ • Князев О.В.¹ • Цвиркун В.В.¹

Кротов Глеб Александрович – врач-хирург приемного отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0838-3454>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация. E-mail: krotovgleb@mail.ru

Данилов Михаил Александрович – д-р мед. наук, зав. отделением колопроктологии¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>.
E-mail: m.danilov@mknc.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением патологии кишечника¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>.
E-mail: oleg7@bk.ru

Цвиркун Виктор Викторович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр.¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>.
E-mail: vzvirkun@mknc.ru

Введение. Тяжелые формы язвенного (ЯК), псевдомембранозного (ПМК) и ишемического колитов (ИК) часто демонстрируют клинико-морфологическую мимикрию, что затрудняет дифференциальную диагностику. При тяжелых и fulминантных формах наблюдается унификация патоморфологических изменений в стенке толстой кишки, что нивелирует влияние первоначальных этиологических факторов на выбор лечебной тактики. В настоящее время отсутствуют четко определенные клинико-лабораторные критерии, позволяющие прогнозировать неэффективность консервативной терапии при тяжелых формах колитов.

Цель – определить факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом консервативного лечения у пациентов с тяжелыми и fulминантными формами ЯК, ПМК и ИК.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование, в которое были включены пациенты с тяжелыми и fulминантными формами ЯК, ПМК и ИК, получавшие консервативную терапию в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ в период с 2015 по 2024 г. На основании решения мультидисциплинарного консилиума о наличии относительных показаний к операции были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту и нозологической форме: основная (n = 36) – пациенты, отказавшиеся от операции и продолжившие консервативное лечение, и контрольная (n = 36) – пациенты, отобранные методом парного подбора из когорты без хирургических показаний.

Результаты. Структура исследуемой когорты по нозологическим формам была следующей: ЯК – 42 пациента, ПМК – 22, ИК – 8. В основной группе fulминантное течение отмечено у 15 пациентов, тогда как в контрольной – у 2 (p < 0,001). У пациентов с относительными показаниями к операции чаще наблюдались

синдром системной воспалительной реакции (12 vs 2 случаев; p = 0,003) и летальные исходы (6 vs 0; p = 0,011). Выявлены ключевые независимые предикторы летальности: ПМК (отношение шансов (ОШ) 8,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–54,50), выраженная полиорганная дисфункция ≥ 4 баллов по шкале SOFA (ОШ 22,0; 95% ДИ 1,54–314,29), наличие операций на толстой кишке в анамнезе (ОШ 20,0; 95% ДИ 1,95–204,73), потребность в массивной инфузии альбумина ≥ 1350 мл, отражающая выраженность системной декомпенсации и интенсивность терапии (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,41–78,06), повышение уровня сывороточного креатинина ≥ 102,0 мкмоль/л (ОШ 28,8; 95% ДИ 2,62–315,30) и мочевины ≥ 7,9 ммоль/л (ОШ 40,0; 95% ДИ 3,42–468,07).

Заключение. Таким образом, у пациентов с тяжелыми и fulминантными колитами, получающих консервативную терапию, стратификация риска на основе выявленных предикторов, отражающих степень системной декомпенсации и полиорганной недостаточности, позволяет оптимизировать сроки принятия решения о хирургическом вмешательстве при отсутствии положительной динамики на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: язвенный колит, псевдомембранозный колит, ишемический колит, консервативное лечение, прогностические факторы

Для цитирования: Кротов ГА, Данилов МА, Князев ОВ, Цвиркун ВВ. Факторы риска неблагоприятного прогноза при консервативном лечении тяжелых форм язвенного, псевдомембранозного и ишемического колитов: одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование. Альманах клинической медицины. 2025;53(4):194–205. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-020.

Поступила 18.08.2025; доработана 10.10.2025; принята к публикации 13.11.2025; опубликована онлайн 24.11.2025

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация



Клиническая картина острого колита формируется широким спектром нозологических форм [1, 2]. Среди всех нозологий за последнее десятилетие наибольшую социально-экономическую значимость повсеместно приобрели язвенный колит (ЯК), псевдомембранозный колит (ПМК) и ишемический колит (ИК) [3–5]. Данная тенденция обусловлена влиянием множества факторов, включая рост числа дебютов этих заболеваний в период пандемии COVID-19 [6, 7], их клинико-морфологическую мимикрию, трудности прогнозирования динамики, а также отсутствие четких критериев для своевременного хирургического вмешательства.

Прогрессирование колитов до тяжелых и фульминантных форм обуславливает схожесть морфологических проявлений воспалительных и ишемических процессов в стенке толстой кишки, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики [8]. В подобных ситуациях нередко используется обобщенный диагноз «эрозивно-язвенный колит тяжелого течения». Такая диагностическая неопределенность повышает риск ошибочной оценки терапевтической резистентности и несвоевременного принятия решения о хирургическом вмешательстве.

Отказ пациента от хирургического вмешательства существенно влияет на решения мультидисциплинарного консилиума, часто приводя к выбору консервативной тактики вопреки относительным показаниям к операции. Продолжение медикаментозного лечения в подобных случаях повышает риск прогрессирования воспалительного процесса и развития жизнеугрожающих осложнений.

Цель данного исследования – определить факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом консервативного лечения у пациентов с тяжелыми и фульминантными формами ЯК, ПМК и ИК.

Материал и методы

Дизайн и место проведения. Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование на базе ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ). Анализу подлежали данные госпитализированных пациентов за период с 1 января 2015 по 31 декабря 2024 г. Сбор и обработка информации, включая статистический анализ, были выполнены в 2025 г.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение всего срока их госпитализации. В качестве конечных точек наблюдения были определены выписка из стационара или наступление летального исхода.

Этические аспекты. Дизайн исследования соответствовал этическим стандартам Хельсинкской декларации (2024 г.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (выписка из протокола № 12 от 15.02.2024). Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на использование обезличенных клинических данных в научных целях. Конфиденциальность персональной информации обеспечивалась в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Критерии включения. В исследование включали пациентов старше 18 лет с клинически и морфологически верифицированными диагнозами ЯК, ПМК и ИК тяжелого или фульминантного течения, получавших консервативную терапию.

Критерии невключения. В исследование не включали пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ЯК, ПМК и ИК, болезнью Крона, специфическими колитами иной этиологии (туберкулезным, цитомегаловирусным, нейтропеническим, радиационным и др.), а также беременных и женщин в период лактации.

Оценка тяжести колитов. Тяжесть ЯК определяли по критериям Truelove–Witts в редакции Американской коллегии гастроэнтерологов (англ. American College of Gastroenterology, ACG, 2019): тяжелое течение – частота стула ≥ 6 раз в сутки при наличии ≥ 2 признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР): температура тела $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; тахикардия > 90 уд/мин; тахипноэ > 20 в минуту; лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с повышением С-реактивного белка (СРБ) > 100 мг/л. Фульминантное течение констатировали при частоте стула > 10 раз в сутки, выраженной интоксикации, электролитных нарушениях и дилатации толстой кишки [9].

Тяжесть ПМК определяли по классификации Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (англ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID, 2021): тяжелое течение – лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с повышением уровня креатинина более чем в 1,5 раза относительно нормы; фульминантное течение – наличие гипотензии, шока, илеуса или токсического мегаколона [10].

Тяжесть ИК определяли по критериям ACG (2015): тяжелое течение – абдоминальный болевой синдром в сочетании с признаками ССВР и ишемическими изменениями по данным компьютерной томографии (КТ); фульминантное течение – развитие некроза, перфорации или перитонита [11].

Рабочее определение фульминантного течения во всех трех нозологических формах формулировали как быстро прогрессирующее состояние, сопровождающееся нарастанием ССВР и признаков полиорганной дисфункции в течение ≤ 72 часов от начала клинической декомпенсации [12]. Для количественной объективизации степени органной недостаточности применяли шкалу Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), отражающую уровень нарушения функций жизненно важных систем – дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной и коагуляционной. Значения SOFA ≥ 2 баллов соответствовали клинически значимой органной недостаточности, а SOFA ≥ 4 баллов – выраженной полиорганной дисфункции и повышенному риску неблагоприятного исхода [13].

Источники данных. Данные были получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы и внутреннего архива ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Использованы сведения о назначенной терапии, лабораторных и инструментальных исследованиях, консультациях смежных специалистов. Поток включения и распределения пациентов по группам представлен на рис. 1.

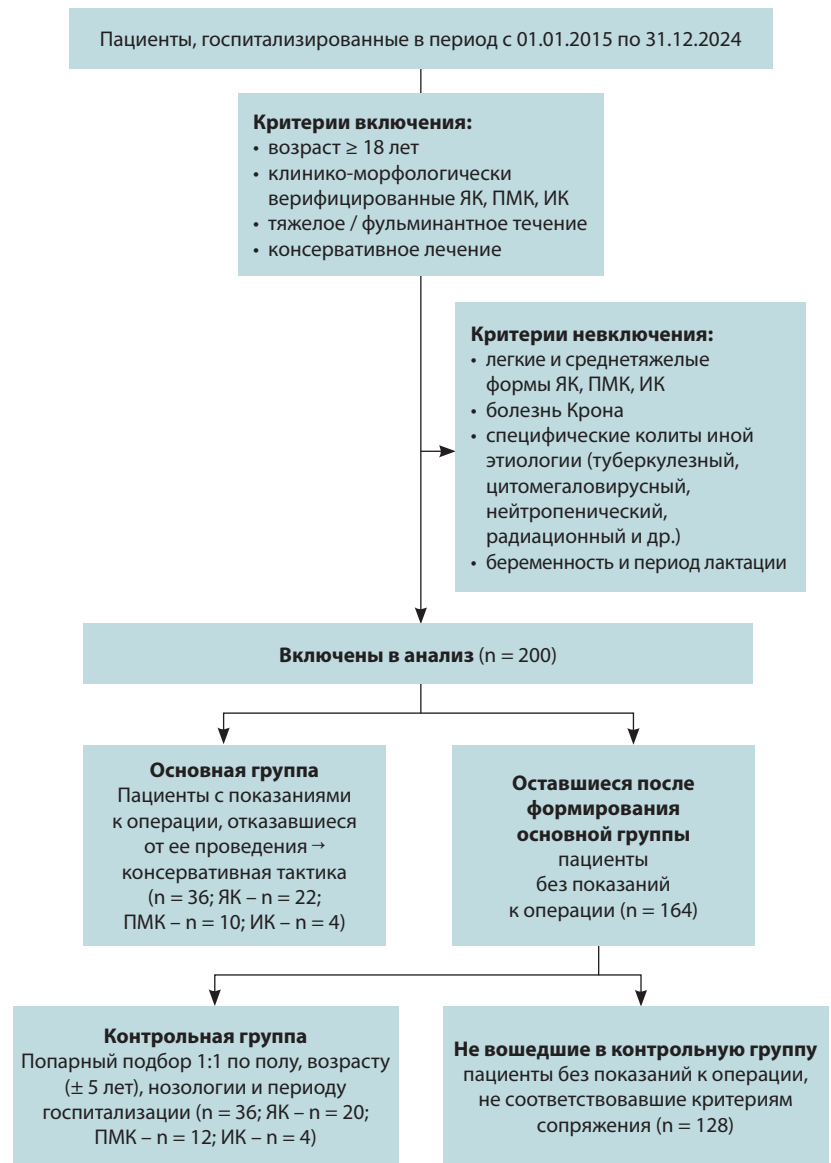
Формирование групп. После применения критериев включения и невключения была сформирована исходная когорта, которая состояла из 200 пациентов с тяжелыми и фульминантными формами ЯК, ПМК и ИК.

В основную группу вошли 36 пациентов, у которых по решению мультидисциплинарного консилиума были установлены относительные показания к хирургическому вмешательству, но которые отказались от его выполнения и продолжили курс консервативной терапии. Во всех случаях отказ от предложенного оперативного лечения был оформлен письменно и приложен к медицинской документации.

Контрольная группа ($n = 36$) была сформирована методом парного подбора (1:1) из оставшихся 164 пациентов, не имевших показаний к хирургическому лечению. Подбор пар проводился по следующим критериям: пол, возраст (± 5 лет), нозологическая форма и период госпитализации (для минимизации временного смещения).

В результате проведенного подбора между основной и контрольной группами не было выявлено статистически значимых различий по основным демографическим и клиническим характеристикам, что подтверждает сопоставимость групп ($p > 0,05$).

Определение относительных показаний к операции. Под относительными показаниями понимали клиничко-лабораторные признаки неэффективности



Потоковая диаграмма включения пациентов и распределения по группам.
ИК – ишемический колит, ПМК – псевдомембранозный колит, ЯК – язвенный колит

интенсивной медикаментозной терапии при отсутствии признаков перфорации, перитонита или некроза кишечной стенки. К таким признакам относили отсутствие положительной динамики в течение 48–72 часов лечения, нарастание маркеров системного воспалительного ответа – лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или повышение уровня СРБ $> 100 \text{ мг/л}$, выраженную гипоальбуминемию ($< 25 \text{ г/л}$), развитие токсической дилатации толстой кишки, а также ухудшение состояния по шкале SOFA на ≥ 2 балла относительно исходного уровня [10, 14, 15].

Мониторинг параметров и критерии оценки эффективности. Для объективной оценки



динамики состояния пациентов и своевременно выявления неэффективности консервативной терапии мониторинг проводили в трех ключевых временных точках: на момент госпитализации (сбор анамнестических данных, включая демографические характеристики, коморбидность и хирургический анамнез, а также первичное лабораторно-инструментальное обследование), в интервале 48–72 часов от начала интенсивной терапии (динамическая оценка клинических, лабораторных и интегральных показателей для определения ответа на лечение) и при наступлении конечной точки наблюдения (выписка из стационара или летальный исход).

Статистический анализ. Для формирования сопоставимых групп использовали метод парного подбора (1:1 matching) с учетом ключевых ковариат: пол, возраст (± 5 лет), нозологическая форма и период госпитализации. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Параметрические данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), непараметрические – как медиана с интерквартильным диапазоном ($Me [Q1-Q3]$). Качественные переменные – абсолютные и относительные частоты ($n, \%$). Для сравнения независимых групп при нормальном распределении применяли t -критерий Стьюдента (при гетерогенности дисперсий – с поправкой Уэлча), при ненормальном – U -критерий Манна – Уитни. Ассоциации между категориальными переменными анализировали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного теста Фишера (для малых выборок). Прогностические факторы оценивали методом бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Обоснование мощности и обнаруживаемых эффектов. Предварительный расчет размера выборки не выполняли в связи с ретроспективным дизайном исследования. Для оценки возможности выявления статистически значимых различий между группами (по 36 наблюдений в каждой) был проведен ретроспективный анализ статистической мощности. При условии двустороннего уровня значимости $\alpha = 0,05$ и мощности 80% (для количественных показателей) двухвыборочный t -критерий позволяет детектировать различия величиной $d \approx 0,67$ (критерий d Коэна), что соответствует эффекту от среднего до крупного. Для качественных признаков при тех же условиях минимально обнаруживаемая абсолютная разница между долями составляет приблизительно 0,19 при базовой доле 0,20; 0,24 – при 0,30; 0,30 – при 0,50.

Анализ ассоциаций и независимости эффектов. Прогностические факторы первично оценивали по нескорректированным ОШ с 95% ДИ (метод Вулфа; при нулевых ячейках – коррекция Хэлдейна – Анскомба) и p -значениям по точному тесту Фишера. Затем строили многовариантную логистическую регрессию с одновременным включением всех предикторов (метод одновременного включения, без пошагового отбора) для получения скорректированных ОШ. Учитывая малое число событий, в анализе чувствительности применяли пенализованную (ридж) логистическую регрессию, снижающую риск переобучения и нестабильности оценок при ограниченном числе исходов. Согласованность направлений и величин эффектов между моделями, согласованность знаков коэффициентов регрессии (β) и направлений ассоциаций ($OШ > 1$ или $OШ < 1$), а также сопоставимость величин скорректированных ОШ между стандартной и ридж-регрессионной моделями трактовали как индикаторы устойчивости результатов.

Статистическую значимость устанавливали при $p \leq 0,05$ (двусторонние критерии).

Все расчеты выполнены в Jamovi v.2.3.28 (Windows).

Результаты

Между основной и контрольной группами не было выявлено статистически значимых различий по индексу массы тела (ИМТ), протяженности поражения толстой кишки, наличию сопутствующей патологии, а также по данным анамнеза – перенесенной COVID-19-инфекции и ранее выполненным резекционными вмешательствами на толстой кишке (табл. 1). Последние учитывались как потенциальный фактор, влияющий на мезентериальный кровоток и развитие приобретенных сосудистых аномалий, способных утяжелять течение заболевания. Частота фульминантного (быстро прогрессирующего) течения заболевания была статистически значима в основной группе – у 15 человек *vs* 2 в контрольной группе ($p < 0,001$). Протяженность поражения толстой кишки оценивали по данным эндоскопического и КТ-исследований. Правосторонние и сегментарные формы выявлены исключительно при ИК – в 5 из 8 наблюдений (62,5%; правосторонние – 3/8, сегментарные – 2/8). Для сравнения: при ЯК преобладали левосторонние и тотальные формы поражения – 42 из 42 случаев (левосторонние – 2/42, тотальные – 40/42), при ПМК – 22 из 22 (левосторонние – 3/22, тотальные – 19/22). Различия между нозологическими формами статистически значимы ($p < 0,001$).

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов с тяжелыми формами колитов, имевших и не имевших показаний к хирургическому лечению (n = 72)

Показатель	Пациенты с показаниями к операции (n = 36)	Пациенты без показаний к операции (n = 36)	Всего (n = 72)	Значение p
Возраст, полных лет, Ме [Q1–Q3]	58,0 [29,5–68,5]	57,0 [46,3–67,3]	57,0 [35,8–68,0]	0,517*
Возрастная категория, полных лет, n (%):				0,197**
< 25	6 (16,7)	1 (2,8)	7 (9,7)	
25–49	10 (27,8)	9 (25,0)	19 (26,4)	
50–74	14 (38,9)	20 (55,6)	34 (47,2)	
≥ 75	6 (16,7)	6 (16,7)	12 (16,7)	
Пол, n (%):				0,237**
мужской	17 (47,2)	22 (61,1)	39 (54,2)	
женский	19 (52,8)	14 (38,9)	33 (45,8)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1–Q3]	22,3 [17,7–23,9]	21,5 [18,3–24,9]	22,1 [18,0–24,1]	0,551*
Категория ИМТ, кг/м ² , n (%):				0,715**
< 16,0	3 (8,3)	1 (2,8)	4 (5,6)	
16,0–16,9	3 (8,3)	1 (2,8)	4 (5,6)	
17,0–18,4	6 (16,7)	8 (22,2%)	14 (19,4)	
18,5–24,9	18 (50,0)	17 (47,2)	35 (48,6)	
25,0–29,9	4 (11,1)	6 (16,7)	10 (13,9)	
30,0–34,9	2 (5,6)	2 (5,6)	4 (5,6)	
35,0–39,9	0	0	0	
≥ 40,0	0	1 (2,8)	1 (1,4)	
Сопутствующая патология, n (%)	27 (75,0)	29 (80,6)	56 (77,8)	0,571**
Перенесенная COVID-19-инфекция, n (%)	11 (30,6)	11 (30,6)	22 (30,6)	1,000***
Период от COVID-19 до госпитализации, месяцы, Ме [Q1–Q3]	3,0 [2,0–10,0]	4,0 [2,5–11,5]	4,0 [2,0–10,5]	0,843*
Колит, n (%):				0,871**
язвенный	22 (61,1)	20 (55,6)	42 (58,3)	
псевдомембранозный	10 (27,8)	12 (33,3)	22 (30,6)	
ишемический	4 (11,1)	4 (11,1)	8 (11,1)	
Операции на толстой кишке, n (%)	11 (30,6)	9 (25,0)	20 (27,8)	0,599***
Степень тяжести колита, n (%):				< 0,001***
тяжелое течение	21 (58,3)	34 (94,4)	55 (76,4)	
фульминантное течение	15 (41,7)	2 (5,6)	17 (23,6)	
Протяженность поражения, n (%):				0,950**
правостороннее	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (4,2)	
сегментарное	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (2,8)	
левостороннее	3 (8,3)	3 (8,3)	6 (8,3)	
тотальное	31 (86,1)	30 (83,3)	61 (84,7)	

ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q1–Q3]) или абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%). p – двусторонние уровни статистической значимости различий между группами

* U-критерий Манна – Уитни

** Критерий χ^2 Пирсона

*** Точный критерий Фишера



При первичном обследовании пациентов с тяжелыми формами ЯК, ПМК и ИК статистически значимых различий в клинической картине и данных КТ между группами с относительными показаниями к операции и без таковых не выявлено ($p > 0,05$). Однако при эндоскопическом исследовании установлена статистически значимо более высокая частота язвенных дефектов слизистой толстой кишки в группе с показаниями к хирургическому вмешательству (25 из 36 vs 16 из 36; $p = 0,032$). Различия между группами по частоте толстокишечных осложнений (кровотечение – 4 из 36 vs 2 из 36, $p = 0,394$; дилатация толстой кишки – по 2 из 36 в каждой группе, $p = 1,000$) и основным лабораторным показателям не достигли статистической значимости, за исключением тенденции к более выраженной гипоальбуминемии в основной группе ($25,0 \pm 7,0$ vs $27,5 \pm 5,5$ г/л; $p = 0,098$). У пациентов с относительными показаниями к операции статистически значимо чаще развивался ССВР (12 vs 2; $p = 0,003$) и регистрировались летальные исходы (6 vs 0; $p = 0,011$) (табл. 2).

Поскольку все летальные исходы были зарегистрированы среди пациентов с относительными показаниями к операции, продолживших консервативную терапию, для выявления предикторов неблагоприятного прогноза данная группа ($n = 36$) была стратифицирована на подгруппы: умершие в стационаре ($n = 6$) и выписанные в удовлетворительном состоянии ($n = 30$).

При анализе исходных характеристик подгрупп статистически значимых различий по демо-

графическим показателям, ИМТ, сопутствующей патологии и частоте перенесенной COVID-19-инфекции не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении частоты летальных исходов в зависимости от нозологической формы колита установлены статистически значимые различия ($p = 0,032$). Post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения показал, что различия были обусловлены более высокой частотой летальных исходов среди пациентов с ПМК по сравнению с пациентами с ЯК ($p_{1-2} = 0,031$). Кроме того, пациенты подгруппы с летальными исходами значительно чаще имели в анамнезе операции на толстой кишке – лево- или правосторонние гемиколэктомии, сигмоидэктомии (5 из 6 vs 6 из 30; 83,3% vs 20,0%; $p = 0,006$) (табл. 3).

При сравнительном анализе клинических и эндоскопических данных статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. По данным КТ у пациентов с летальным исходом отмечалось утолщение стенки толстой кишки на границе статистической значимости ($12,0 [12,0-13,0]$ vs $8,5 [8,0-12,0]$ мм; $p = 0,050$). Различия между подгруппами по частоте толстокишечных осложнений (кровотечение, дилатация) не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с летальным исходом отмечались статистически значимо более высокие уровни сывороточного креатинина ($178,5 [120,3-239,0]$ vs $74,6 [62,5-91,5]$ мкмоль/л; $p = 0,016$) и мочевины ($18,5 [9,8-24,1]$ vs $4,1 [2,5-5,9]$ ммоль/л; $p = 0,001$), а также выраженная тенденция к метаболическому ацидозу ($pH 7,33 \pm 0,04$ vs $7,43 \pm 0,04$; $p = 0,002$).

Таблица 2. Общие результаты лечения пациентов с тяжелыми формами колитов, имевших и не имевших показаний к хирургическому лечению ($n = 72$)

Показатель	Пациенты с показаниями к операции ($n = 36$)	Пациенты без показаний к операции ($n = 36$)	Всего ($n = 72$)	Значение p
Терапия в ОРИТ, n (%)	19 (52,8)	11 (30,6)	30 (41,7)	0,056*
Число койко-дней в ОРИТ, Ме [Q1–Q3]	5,0 [4,0–6,5]	5,0 [4,0–5,5]	5,0 [4,0–6,0]	0,407**
Максимальный балл SOFA в ОРИТ, Ме [Q1–Q3]	2,0 [1,3–4,8]	1,0 [1,0–5,0]	2,0 [1,0–5,0]	0,353**
Плевральная пункция, n (%)	4 (11,1)	1 (2,8)	5 (6,9)	0,164***
Парацентез, n (%)	2 (5,6)	2 (5,6)	4 (5,6)	1,000***
Лихорадка, n (%)	14 (38,9)	9 (25,0)	23 (31,9)	0,206***
Синдром системной воспалительной реакции, n (%)	12 (33,3)	2 (5,6)	14 (19,4)	0,003***
Число койко-дней в стационаре, Ме [Q1–Q3]	14,0 [8,8–19,3]	13,0 [10,0–18,0]	13,0 [10,0–19,0]	0,942**
Присоединение COVID-19-инфекции, n (%)	3 (8,3)	2 (5,6)	5 (6,9)	0,643***
Летальный исход, n (%)	6 (16,7)	0	6 (8,3)	0,011***

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки степени органной недостаточности, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q1–Q3]) или абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%). p – двусторонние уровни статистической значимости различий между группами

* Критерий χ^2 Пирсона

** U-критерий Манна – Уитни

*** Точный критерий Фишера

**Таблица 3.** Основные характеристики пациентов с тяжелыми формами колитов с показаниями к хирургическому лечению в зависимости от исхода госпитализации (n = 36)

Показатель	Умершие в стационаре (n = 6)	Выписанные (n = 30)	Всего (n = 36)	Значение p
Возраст, полных лет, Me [Q1–Q3]	63,0 [55,5–65,3]	49,0 [28,5–69,5]	58,0 [29,5–68,5]	0,766*
Возрастная категория, полных лет, n (%):				0,289**
< 25	1 (16,7)	5 (16,7)	6 (16,7)	
25–49	0	10 (33,3)	10 (27,8)	
50–74	4 (66,7)	10 (33,3)	14 (38,9)	
≥ 75	1 (16,7)	5 (16,7)	6 (16,7)	
Пол, n (%):				0,881***
мужской	3 (50,0)	14 (46,7)	17 (47,2)	
женский	3 (50,0)	16 (53,3)	19 (52,8)	
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1–Q3]	25,9 [19,0–28,0]	22,2 [17,9–23,4]	22,3 [17,7–23,9]	0,243*
Категория ИМТ, кг/м ² , n (%):				0,094**
< 16,0	1 (16,7)	2 (6,7)	3 (8,3)	
16,0–16,9	0	3 (10,0)	3 (8,3)	
17,0–18,4	1 (16,7)	5 (16,7)	6 (16,7)	
18,5–24,9	1 (16,7)	17 (56,7)	18 (50,0)	
25,0–29,9	2 (33,3)	2 (6,7)	4 (11,1)	
30,0–34,9	1 (16,7)	1 (3,3)	2 (5,6)	
35,0–39,9	0	0	0	
≥ 40,0	0	0	0	
Сопутствующая патология, n (%)	6 (100,0)	21 (70,0)	27 (75,0)	0,303***
Перенесенная COVID-19-инфекция, n (%)	3 (50,0)	8 (26,7)	11 (30,6)	0,343***
Период от COVID-19 до госпитализации, месяцы, Me [Q1–Q3]	2,0 [2,0–2,5]	8,0 [2,8–19,0]	3,0 [2,0–10,0]	0,215*
Колит, n (%):				0,032**
язвенный	1 (16,7)	21 (70,0)	22 (61,1)	
псевдомембранозный	4 (66,7)	6 (20,0)	10 (27,8)	
ишемический	1 (16,7)	3 (10,0)	4 (11,1)	
Операции на толстой кишке, n (%)	5 (83,3)	6 (20,0)	11 (30,6)	0,006***
Степень тяжести колита, n (%):				0,063***
тяжелое течение	1 (16,7)	20 (66,7)	21 (58,3)	
фульминантное течение	5 (83,3)	10 (33,3)	15 (41,7)	
Протяженность поражения, n (%):				0,360**
правостороннее	1 (16,7)	0	1 (2,8)	
сегментарное	0	1 (3,3)	1 (2,8)	
левостороннее	0	3 (10,0)	3 (8,3)	
тотальное	5 (83,3)	26 (86,7)	31 (86,1)	

ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1–Q3]) или абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%). p – двусторонние уровни статистической значимости различий между группами

* U-критерий Манна – Уитни

** Критерий χ^2 Пирсона

*** Точный критерий Фишера



При анализе параметров трансфузионно-инфузионной терапии статистически значимых различий между подгруппами по частоте гемотрансфузий и инфузионных вмешательств не обнаружено ($p > 0,05$). Переливание эритроцитарной массы выполнено у 3 из 5 (60,0%) пациентов с летальным исходом и у 9 из 30 (30,0%) выписанных больных ($p = 0,313$), а свежезамороженной плазмы – у 4 из 5 (80,0%) и 10 из 30 (33,3%) соответственно ($p = 0,134$). Следует отметить, что у одного пациента из подгруппы с летальным исходом отсутствовали сведения о проведении трансфузий, что объясняет различие в числе наблюдений ($n = 5$ вместо 6). Отсутствие статистической значимости не свидетельствует о сопоставимости частот; вероятно, отмечаемая тенденция отражает более частое применение трансфузий у пациентов с неблагоприятным исходом.

Средний объем перелитой эритроцитарной массы составил $1348,0 \pm 451,8$ vs $563,0 \pm 171,2$ мл ($p = 0,089$), а плазмы – $1195,0 \pm 713,7$ vs $986,5 \pm 603,9$ мл ($p = 0,588$). Инфузия альбумина проводилась у всех пациентов с летальным исходом (6 из 6; 100%) и у 25 из 30 (83,3%) больных с благоприятным исходом ($p = 0,564$). При этом у пациентов с летальным исходом отмечен статистически значимо больший объем введенного альбумина – $1700,0$ [1050,0–2650,0] vs $600,0$ [400,0–1100,0] мл ($p = 0,014$). Исходный уровень сывороточного альбумина статистически не различался между подгруппами – $24,8 \pm 6,2$ vs $25,7 \pm 5,9$ г/л ($p = 0,714$). Таким образом, различия касались главным образом объема альбуминовой инфузии, что может рассматриваться

как косвенный показатель интенсивности терапии и отражать более тяжелое течение заболевания.

Все пациенты с неблагоприятным исходом получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 6 из 6 vs 13 из 30 пациентов ($p = 0,020$). ССВР диагностирован у всех пациентов с летальным исходом, тогда как среди выписанных – лишь у 6 из 30 ($p < 0,001$). У пациентов с летальным исходом регистрировались статистически значимо более высокие показатели по шкале SOFA ($10,4 \pm 6,6$ vs $2,2 \pm 1,4$ балла; $p = 0,048$). У одного пациента из подгруппы с летальным исходом и двух из подгруппы выписанных оценка по шкале SOFA отсутствовала вследствие неполного документирования данных интенсивной терапии, что было учтено при расчетах ($n = 5$ и $n = 28$ соответственно). В двух случаях (33,3%) потребовалось выполнение лапароцентеза (в подгруппе выписанных пациентов – 0; $p = 0,024$) по поводу напряженного асцита, развившегося на фоне выраженной гипоальбуминемии и токсинемии при тяжелом ПМК. У трех пациентов во время госпитализации впервые диагностирована COVID-19-инфекция, что послужило основанием для перевода в специализированный инфекционный стационар (табл. 4).

Для регрессионного анализа количественные показатели оценивали как в дихотомизированном, так и в исходном (непрерывном) виде. В качестве пороговых значений использованы эмпирически и клинически обоснованные критерии: SOFA ≥ 4 баллов, объем инфузии альбумина ≥ 1350 мл, сывороточный креатинин $\geq 102,0$ мкмоль/л, мочевины

Таблица 4. Общие результаты лечения пациентов с тяжелыми формами колитов с показаниями к хирургическому лечению в зависимости от исхода госпитализации ($n = 36$)

Показатель	Умершие в стационаре ($n = 6$)	Выписанные ($n = 30$)	Всего ($n = 36$)	Значение p
Терапия в ОРИТ, n (%)	6 (100,0)	13 (43,3)	19 (52,8)	0,020*
Число койко-дней в ОРИТ, Ме [Q1–Q3]	8,5 [4,3–15,8]	5,0 [4,0–6,0]	5,0 [4,0–6,5]	0,188**
Максимальный балл SOFA в ОРИТ, Ме [Q1–Q3]	13,0 [4,0–14,0]	2,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,3–4,8]	0,048**
Плевральная пункция, n (%)	2 (33,3)	2 (6,7)	4 (11,1)	0,121*
Лапароцентез, n (%)	2 (33,3)	0	2 (5,6)	0,024*
Лихорадка, n (%)	4 (66,7)	10 (33,3)	14 (38,9)	0,181*
Синдром системной воспалительной реакции, n (%)	6 (100,0)	6 (20,0)	12 (33,3)	< 0,001*
Число койко-дней в стационаре, Ме [Q1–Q3]	16,0 [6,8–30,5]	14,0 [9,3–19,0]	14,0 [8,8–19,3]	0,433**
Присоединение COVID-19-инфекции, n (%)	1 (16,7)	2 (6,7)	3 (8,3)	0,431*

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки степени органной недостаточности, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q1–Q3]) или абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%). p – двусторонние уровни статистической значимости различий между группами

* Точный критерий Фишера

** U-критерий Манна – Уитни

**Таблица 5.** Результаты бинарного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с вероятностью летального исхода

Фактор риска	ОШ нескорректированное (95% ДИ)	Значение p	ОШ скорректированное (95% ДИ)	ОШ (ридж-модель)*
Псевдомембранозный колит	8,0 (1,2–54,5)	0,034	7,9 (1,1–53,0)	8,1
≥ 4 балла по шкале SOFA в ОРИТ	22,0 (1,5–314,3)	0,023	21,5 (1,5–310,0)	20,9
Инфузия альбумина ≥ 1350 мл	10,5 (1,4–78,1)	0,022	9,8 (1,3–75,0)	10,1
Операции на толстой кишке в анамнезе	20,0 (2,0–204,7)	0,012	19,2 (1,8–200,0)	18,7
Сывороточный креатинин ≥ 102,0 мкмоль/л	28,8 (2,6–315,3)	0,006	27,9 (2,5–310,0)	28,2
Сывороточная мочевины ≥ 7,9 мкмоль/л	40,0 (3,4–468,1)	0,003	38,7 (3,2–460,0)	39,4

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки степени органной недостаточности, ДИ – доверительный интервал, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ – отношение шансов

Нескорректированные ОШ рассчитаны по однофакторным моделям с p по точному тесту Фишера. Скорректированные ОШ – из многовариантной логистической модели с одновременным включением всех предикторов

* ОШ (ридж-модель) – устойчивые скорректированные оценки, полученные пенализованной (ридж) логистической регрессией; ДИ не приводятся ввиду пенализации и малого числа событий

≥ 7,9 ммоль/л. На первом этапе рассчитывали нескорректированные ОШ с 95% ДИ; на втором – строили многовариантную логистическую модель с одновременным включением всех предикторов (без пошагового отбора) для получения скорректированных ОШ. С учетом малого числа летальных исходов (n = 6) и возможного эффекта частичной сепарации дополнительно проведена пенализованная (ридж) логистическая регрессия, подтвердившая устойчивость направлений и относительной величины эффектов (табл. 5).

И однофакторные, и многовариантные оценки подтвердили 6 независимых предикторов, статистически значимо ассоциированных с повышенной вероятностью летального исхода: нозологическая форма колита, соответствующая ПМК; выраженная полиорганная дисфункция (≥ 4 баллов по шкале SOFA); массивная инфузия альбумина (≥ 1350 мл); наличие операций на толстой кишке в анамнезе; повышение сывороточного уровня креатинина (≥ 102,0 мкмоль/л); повышение сывороточного уровня мочевины (≥ 7,9 ммоль/л) по сравнению с референсными значениями.

Обсуждение

По данным литературы, летальность при тяжелых и фульминантных формах колитов достигает 10–30% [1, 16]. В настоящем исследовании прослеживалась аналогичная закономерность: неблагоприятные исходы ассоциировались с выраженной полиорганной дисфункцией (SOFA ≥ 4), необходимостью массивной инфузионной терапии, включая альбумин, и нозологической формой ПМК. Указанные факторы отражают не только тяжесть ССВР, но и глубину исходных нарушений гомеостаза, определяющих риск системной декомпенсации.

Нозологическая форма заболевания оказалась одним из ключевых прогностических факторов. ПМК, в отличие от ЯК и ИК, характеризуется системной токсемией, обусловленной действием токсинов *Clostridioides difficile*, вызывающих как локальное, так и системное повреждение эндотелия и микрососудистого русла. Как показывают ранее проведенные исследования, при ПМК чаще наблюдаются выраженный ССВР, гипоальбуминемия и микроциркуляторные расстройства, способствующие развитию полиорганной недостаточности [17]. В нашем исследовании ПМК продемонстрировал независимую связь с летальным исходом (ОШ 8,0; 95% ДИ 1,17–54,50; p = 0,034), что соответствует опубликованным данным о более тяжелом течении и худших исходах при инфекции, вызванной *Clostridioides difficile* [18].

Развитие выраженной полиорганной дисфункции закономерно сопровождалось ростом летальности. Порог SOFA ≥ 4 отражал критическую степень органной недостаточности, что согласуется с современными представлениями о ведущей роли системной декомпенсации в патогенезе критических воспалительных состояний [19]. Прогрессирование воспаления сопровождается нарушением микроциркуляции, метаболическим ацидозом, гиповолемией и гипопротемией, что требует проведения интенсивной инфузионной терапии [20]. В этом контексте объем альбуминовой инфузии отражает не столько лечебную тактику, сколько тяжесть системного воспалительного ответа.

Выявленная зависимость между объемом инфузии альбумина ≥ 1350 мл и летальностью (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,41–78,06) не указывает на неблагоприятный эффект терапии, а отражает выраженность



системной декомпенсации. При сопоставимых исходных уровнях сывороточного альбумина больший объем инфузии у пациентов с неблагоприятным исходом, вероятно, связан с динамической гипоальбуминемией, обусловленной синдромом капиллярной утечки и гиперкатаболизмом. Известно, что уровень сывороточного альбумина при тяжелых формах воспалительных заболеваний кишечника характеризует не столько нутритивный статус, сколько выраженность ССВР и эндотелиальной дисфункции [21, 22]. Повышенная потребность в альбумине у таких пациентов служит косвенным показателем прогрессирующего сосудистого повреждения и нарушения белкового гомеостаза плазмы. Аналогичные механизмы описаны в исследовании В. Saravi и соавт. (2023), рассматривающих синдром капиллярной утечки как ключевое звено ССВР при критических состояниях [23]. Следовательно, объем инфузии альбумина ≥ 1350 мл может служить клиническим индикатором тяжести и интенсивности ССВР, но не самостоятельным фактором риска летальности.

Дополнительными маркерами системной декомпенсации выступали повышенные уровни сывороточного креатинина ($\geq 102,0$ мкмоль/л) и мочевины ($\geq 7,9$ ммоль/л), отражающие развитие почечной дисфункции в структуре полиорганной недостаточности. Эти биохимические сдвиги формируются на фоне гипоперфузии, эндотелиальной дисфункции и выраженного катаболизма [24]. Их прогностическая значимость при тяжелых формах воспалительных заболеваний кишечника подтверждена и другими авторами [25]. В этой связи рост азотистых метаболитов следует трактовать как интегральный маркер системной органной недостаточности, а не изолированного поражения почек.

Наличие резекционных операций на толстой кишке в анамнезе также ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом (ОШ 20,0; 95% ДИ 1,95–204,7; $p = 0,012$). После резекционных вмешательств формируются стойкие перфузионные изменения – ремоделирование сосудистого русла, снижение коллатерального кровотока, развитие спаечного процесса и хроническая гипоперфузия [26]. Эти изменения в сочетании с нарушением моторики и микробиоты способствуют транслокации токсинов и усилению ССВР [27].

В совокупности выявленные факторы риска образуют взаимосвязанную патофизиологическую цепь, основанную на системном воспалении, эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоперфузии. ПМК инициирует токсико-воспалительный каскад, сопровождающийся повышением сосудистой проницаемости и развитием синдрома капиллярной утечки. Потеря внутрисосудистого объема

жидкости и гипопроотеинемия приводят к снижению онкотического давления, тканевой гипоксии и активации катаболических процессов, сопровождающихся повышением уровней креатинина и мочевины. На этом фоне формируется полиорганная дисфункция, а предшествующие хирургические вмешательства усиливают уязвимость микроциркуляторного русла. Данная модель системной декомпенсации согласуется с современными представлениями о мультиорганном вовлечении при воспалительных заболеваниях кишечника [28, 29].

Основные ограничения настоящего исследования – ретроспективный дизайн, одноцентровая выборка и небольшое число событий (6 летальных исходов), что повышает риск нестабильности регрессионных коэффициентов и смещения при избыточной параметризации моделей. Для снижения указанных рисков применен следующий подход: 1) отказ от пошагового отбора в пользу одновременного включения заранее определенных предикторов; 2) оценка устойчивости эффектов с использованием пенализованной (ридж) логистической регрессии; 3) повторный анализ непрерывных предикторов без дихотомизации, продемонстрировавший согласованность направлений эффектов. Представленные результаты следует трактовать как гипотезоформирующие и требующие валидации в более крупных проспективных исследованиях.

Заключение

В одноцентровом ретроспективном исследовании у пациентов с тяжелыми и фульминантными формами ЯК, ПМК и ИК выявлены клиничко-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода консервативного лечения. Независимыми факторами риска летальности явились нозологическая форма, соответствующая ПМК; выраженная полиорганная дисфункция (SOFA ≥ 4); наличие операций на толстой кишке в анамнезе; повышение сывороточных уровней креатинина ($\geq 102,0$ мкмоль/л) и мочевины ($\geq 7,9$ ммоль/л). Более высокий суммарный объем инфузии альбумина (≥ 1350 мл) также ассоциировался с летальным исходом и отражал выраженность ССВР и синдрома капиллярной утечки.

Полученные результаты имеют практическое значение для ранней стратификации риска и выбора тактики ведения пациентов. Сочетание ПМК, выраженной полиорганной дисфункции (SOFA ≥ 4) и признаков нарастания почечной недостаточности следует рассматривать как сигнал к усилению мониторинга в условиях ОРИТ и пересмотру консервативной терапии в пользу хирургического вмешательства при отсутствии положительной динамики. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Г.А. Кротов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, статистический анализ, написание текста; М.А. Данилов – концепция исследования, редактирование текста, утверждение окончательной версии; О.В. Князев – концепция исследования, редактирование текста; В.В. Цвирукун – концепция исследования,

редактирование текста, общее руководство. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Marwah S, Godara R, Das S. Fulminant/toxic colitis. In: Coccolini F, Catena F, eds. Textbook of emergency general surgery. Springer, Cham; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-22599-4_83.
- Liggett MR, Alam HB. Management of severe colitis and toxic megacolon. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023;37(6):404–410. doi: 10.1055/s-0043-1777665.
- Lee SD, Betts KA, Xiaoyan Du E, Nie X, Gupta-Singh K, Ritter T. Real-world patterns and economic burden associated with treatment failure with advanced therapies in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Crohn's Colitis* 360. 2024;6(2):otae026. doi: 10.1093/crocol/otae026.
- Zhou J, Zhu J, Zhang P, Tao C, Hong X, Zhang Z. Global, regional, and national burdens of *Clostridioides difficile* infection over recent decades: A trend analysis informed by the global burden of disease study. *Microbiol Spectr.* 2025;13(6):e0129024. doi: 10.1128/spectrum.01290-24.
- Nagesh VK, Pulipaka SP, Bhujra R, Martinez E, Badam S, Nageswaran GA, Tran HH, Elias D, Mansour C, Musalli J, Bhattarai S, Shobana LS, Sethi T, Sethi R, Nikum N, Trivedi C, Jarri A, Westman C, Ahmed N, Philip S, Weissman S, Weinberger J, Bangolo AI. Management of gastrointestinal bleed in the intensive care setting, an updated literature review. *World J Crit Care Med.* 2025;14(1):101639. doi: 10.5492/wjccm.v14.i1.101639.
- Elhamshary N, Abdel-Mawla Ammar I, Ahmed Abdelgalil AMS. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Int J Sci Res.* 2022;11(1):478–482. doi: 10.21275/sr22109031829.
- Maruyama S, Wada D, Oishi T, Saito F, Yoshiya K, Nakamori Y, Kuwagata Y. A descriptive study of abdominal complications in patients with mild COVID-19 presenting to the emergency department: A single-center experience in Japan during the omicron variant phase. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):43. doi: 10.1186/s12876-023-02681-y.
- Парфенов АИ, Каграманова АВ, Хомерики СГ, Кулаков ДС. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней. *Терапевтический архив.* 2023;95(12):1022–1030. doi: 10.26442/00403660.2023.12.202496. Parfenov AI, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Kulakov DS. [Modern concept of differential diagnosis of colitis: From G.F. Lang to the present day. A review]. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(12):1022–1030. Russian. doi: 10.26442/00403660.2023.12.202496.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413. doi: 10.14309/ajg.000000000000152.
- van Preen J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl 2:S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
- Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):18–44; quiz 45. doi: 10.1038/ajg.2014.395.
- Modigliani R. Medical management of fulminant colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(2):129–134; discussion 138–139. doi: 10.1097/00054725-200203000-00009.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–710. doi: 10.1007/BF01709751.
- Ahmed M. Ischemic bowel disease in 2021. *World J Gastroenterol.* 2021;27(29):4746–4762. doi: 10.3748/wjg.v27.i29.4746.
- Vuyyuru SK, Nardone OM, Jairath V. Predicting outcome after acute severe ulcerative colitis: A contemporary review and areas for future research. *J Clin Med.* 2024;13(15):4509. doi: 10.3390/jcm13154509.
- Musso MF, Ong AW. Fulminant colitis. In: Cohn SM, Lisbon A, Heard S, eds. 50 Landmark papers every intensivist should know. CRC Press; 2021. Pp. 145–150. doi: 10.1201/9781003042136-25.
- Carlson TJ, Gonzales-Luna AJ, Garey KW. Fulminant *Clostridioides difficile* infection: A review of treatment options for a life-threatening infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(1):28–38. doi: 10.1055/s-0041-1740973.
- Bednárík DS, Földvári-Nagy KC, Simon V, Rancz A, Gede N, Veres DS, Paraskevopoulos P, Schnabel T, Eröss B, Hegyi P, Lenti K, Földvári-Nagy L. Comparative effectiveness of different therapies for *Clostridioides difficile* infection in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Reg Health Eur.* 2025;49:101151. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101151.
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018;392(10141):75–87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIO Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727.
- Gremese E, Bruno D, Varriano V, Perniola S, Petricca L, Ferraccioli G. Serum albumin levels: A biomarker to be repurposed in different disease settings in clinical practice. *J Clin Med.* 2023;12(18):6017. doi: 10.3390/jcm12186017.
- Cameron K, Nguyen AL, Gibson DJ, Ward MG, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: Albumin and its role in inflammatory bowel disease: The old, the new, and the future. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40(4):808–820. doi: 10.1111/jgh.16895.
- Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A, Stopfkuchen-Evans M, Wollborn J. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: A current overview. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11(1):96. doi: 10.1186/s40635-023-00582-8.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891.
- Saha MK, Hogan SL, Falk RJ, Barnes EL, Hu Y, Kshirsagar AV, Thorpe CT. Acute kidney injury in inflammatory bowel disease patients: A nationwide comparative analysis.



Kidney Med. 2024;6(7):100836. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100836.

26. Demessence R, Lyoubi Y, Feuerstoss F, Hamy A, Aubé C, Paisant A, Venara A. Surgical management of adhesive small bowel obstruction: Is it still mandatory to wait? – An update. *J Visc Surg.* 2022;159(4):309–319. doi: 10.1016/j.jvisurg.2022.02.002.

27. Agnes A, Puccioni C, D'Ugo D, Gasbarrini A, Biondi A, Persiani R. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: Facts or hype? A narrative review. *BMC Surg.* 2021;21(1):83. doi: 10.1186/s12893-021-01087-5.

28. Wu H, Xu M, Hao H, Hill MA, Xu C, Liu Z. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with inflammatory bowel disease: A sys-

tematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11(11):3179. doi: 10.3390/jcm11113179.

29. Livzan MA, Bikbavova GR, Lisyutenko NS, Romanuk AE, Drapkina OM. Cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel diseases – the role of endothelial dysfunction. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(16):1722. doi: 10.3390/diagnostics14161722.

Risk factors for unfavorable outcomes after conservative management of severe ulcerative, pseudomembranous, and ischemic colitis: a single-center retrospective comparative cohort study

G.A. Krotov¹ • M.A. Danilov¹ • O.V. Knyazev¹ • V.V. Tsvirkun¹

Introduction: Severe forms of ulcerative colitis (UC), pseudomembranous colitis (PMC), and ischemic colitis (IC) often exhibit clinical and morphological mimicry, complicating the differential diagnosis. In severe and fulminant cases, pathological changes in the colonic wall become increasingly uniform, thereby diminishing the impact of initial etiological factors on therapeutic decision-making. Currently, there are no clear clinical and laboratory criteria for predicting failure of conservative treatment in severe colitis.

Aim: To identify factors associated with unfavorable outcomes of conservative therapy in patients with severe and fulminant UC, PMC, and IC.

Methods: This was a single-center retrospective comparative cohort study in patients with severe and fulminant UC, PMC, and IC undergoing conservative treatment at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center from 2015 to 2024. Based on a multidisciplinary team consensus on the presence of relative indications for surgery, two groups matched by sex, age (± 5 years), and diagnosis were formed: the main group ($n = 36$) included patients who declined surgery and continued their conservative management; the control group ($n = 36$) was selected via 1:1 propensity matching from the cohort without any surgical indications.

Results: The cohort's diagnostic distribution was as follows: UC ($n = 42$), PMC ($n = 22$), and IC ($n = 8$). Fulminant disease was significantly more frequent in the main group (15/36) than in the control group (2/36; $p < 0.001$). The patients with relative surgical indications more often exhibited a systemic inflammatory response syndrome (12 vs 2 cases; $p = 0.003$) and in-hospital deaths (6 vs 0; $p = 0.011$).

We were able to identify key predictors of mortality, such as PMC (odds ratio [OR] 8.0; 95% confidence interval [CI] 1.17–54.50), severe multiorgan dysfunction defined by a SOFA score ≥ 4 (OR 22.0; 95% CI 1.54–314.29), history of prior colonic resection (OR 20.0; 95% CI 1.95–204.73), the requirement for high-volume albumin infusion (≥ 1350 mL), being a marker of systemic decompensation and therapeutic intensity (OR 10.5; 95% CI 1.41–78.06), elevated serum creatinine (≥ 102.0 $\mu\text{mol/L}$; OR 28.8; 95% CI 2.62–315.30), and elevated serum urea (≥ 7.9 mmol/L; OR 40.0; 95% CI 3.42–468.07).

Conclusion: Thus, in the patients with severe and fulminant colitis under conservative treatment, the risk stratification based on the predictors identified, reflecting the severity of systemic decompensation and multiorgan failure enables timely surgical decision-making when there is no clinical improvement during medical therapy.

Key words: ulcerative colitis, pseudomembranous colitis, ischemic colitis, conservative treatment, prognostic factors

For citation: Krotov GA, Danilov MA, Knyazev OV, Tsvirkun VV. Risk factors for unfavorable outcomes after conservative management of severe ulcerative, pseudomembranous, and ischemic colitis: a single-center retrospective comparative cohort study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(4):194–205. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-020.

Received August 18, 2025; revised October 10, 2025; accepted for publication November 13, 2025; published online November 24, 2025

Gleb A. Krotov – Surgeon, Emergency Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0838-3454>

✉ Shosse Entuziastov 86–6, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: krotovgleb@mail.ru

Mikhail A. Danilov – MD, PhD, Head of the Coloproctology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>. E-mail: m.danilov@mknc.ru

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Professor, Head of the Intestinal Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>. E-mail: oleg7@bk.ru

Viktor V. Tsvirkun – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: v.v.tsvirkun@mknc.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

G.A. Krotov, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing; M.A. Danilov, the study concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; O.V. Knyazev, the study concept, text editing; V.V. Tsvirkun, the study concept, text editing, general supervision. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; shosse Entuziastov 86–6, Moscow, 111123, Russian Federation



Точка зрения

Диагностика патогенных штаммов *Helicobacter pylori* – возможное решение проблемы необоснованного назначения эрадикационной терапии?

Богачева Н.В.¹ • Колеватых Е.П.¹ • Корнеева Е.Е.¹

Богачева Наталья Викторовна –

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии¹;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

✉ 610027, г. Киров, ул. Владимирская (К. Маркса), 112, Российская Федерация.

E-mail: bogacheva70@mail.ru

Колеватых Екатерина Петровна –

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии¹;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-3555>.

E-mail: hibica@mail.ru

Корнеева Елизавета Евгеньевна – студент¹.

E-mail: korneevaliza222@yandex.ru

Согласно положениям консенсуса Маастрихт VI, у пациентов с синдромом диспепсии предпочтительна стратегия «тестируй и лечи» и рекомендовано проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Однако особенности генотипа микроорганизма, обуславливающие его способность влиять на развитие *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, рост антибиотикорезистентности, негативные последствия многокомпонентной терапии пациентов с хеликобактериозом диктуют необходимость пересмотра неоднозначного преимущества стратегии обязательной эрадикации. Цель настоящего обзора – анализ диагностических возможностей идентификации патогенных штаммов *H. pylori* для обоснованного персонализированного назначения эрадикационной терапии.

С учетом особенностей генотипа *H. pylori* целесообразно дифференцировать микроорганизм по признаку наличия у инфицированных *VacA*- и *SagA*-позитивных штаммов. Пациенты с предраковыми состояниями и/или семейным анамнезом рака желудка, проживающие в эндемичных по хеликобактериозу регионах, подвержены высокому риску контаминации патогенными штаммами и развития рака желудка. Сравнительный анализ методов идентификации *H. pylori* выявил проблему диагностики хеликобактериоза, которая заключается в отсутствии тест-систем, предназначенных для определения патогенных штаммов микроорганизма, способных синтезировать онкогенные белки. Назначение клиницистами эрадикационной терапии всем инфицированным, без учета патогенности штаммов *H. pylori*, влечет за собой рост

антибиотикорезистентности к рекомендуемым для лечения препаратам, развитие дисбиоза и других побочных эффектов. Согласно данным экспериментального исследования, использование антимикробной терапии целесообразно только у 13–20% пациентов. К перспективным направлениям следует отнести разработку иммуноферментных, иммунохроматографических и других тест-систем, способных детектировать белки патогенности *H. pylori*. Прогрессивным следует считать использование полногеномного секвенирования (whole genome sequencing, WGS) микроорганизма для выделения групп риска с возможной неэффективной эрадикацией. Определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам до назначения первой линии эрадикационной терапии дает возможность своевременно провести коррекцию терапии и повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, белок патогенности CagA, диагностические тест-системы, проблемы идентификации патогенных штаммов, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность, персонализированный подход

Для цитирования: Богачева НВ, Колеватых ЕП, Корнеева ЕЕ. Диагностика патогенных штаммов *Helicobacter pylori* – возможное решение проблемы необоснованного назначения эрадикационной терапии? Альманах клинической медицины. 2025;53(4):206–216. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-019.

Поступила 22.12.2024; доработана 31.03.2025; принята к публикации 11.11.2025; опубликована онлайн 24.11.2025

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; 610027, г. Киров, ул. Владимирская (К. Маркса), 112, Российская Федерация

Почти половина населения земного шара контаминирована *Helicobacter pylori* [1]. Главная опасность инфекции заключается в формировании таких *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, как язвенная болезнь, аденокарцинома и MALT-лимфома желудка [2, 3]. Развитие язвенной болезни и онкологических процессов отмечается только у тех больных,

которые инфицированы вирулентными штаммами *H. pylori* [4]. В последние десятилетия в мире, включая Россию, наблюдается тенденция к уменьшению распространенности *H. pylori* наряду со снижением заболеваемости раком желудка [5–7]. Во многом этого удалось достичь благодаря стратегии эрадикационной терапии, базирующейся на принципе «тестируй и лечи» (test-and-treat) [8].



Основной вклад в снижение эффективности эрадикации *H. pylori* вносит растущая антибиотикорезистентность, при этом самой высокой антибиотикорезистентностью характеризуются наиболее вирулентные штаммы [9]. Тактика модификации и усложнения многокомпонентной схемы эрадикационной терапии проблему не решает. В этой связи первоочередной задачей становится назначение пациентам с хеликобактериозом рациональной и обоснованной терапии.

Цель настоящего обзора – проанализировать диагностические возможности идентификации патогенных штаммов *H. pylori* для обоснованного персонализированного назначения эрадикационной терапии.

В базах данных Medline через интерфейс системы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и РИНЦ (<https://eLibrary.Ru>) проведен поиск публикаций на английском и русском языках за период 2015–2024 гг. с использованием ключевых слов: *H. pylori* pathogenicity factors / факторы патогенности *H. pylori*; CagA pathogenicity protein / белок патогенности CagA; diagnostic test systems for CagA protein detection / диагностические тест-системы для выявления CagA-белка; problems identifying pathogenic *H. pylori* strains / проблемы идентификации патогенных штаммов *H. pylori*; eradication therapy / эрадикационная терапия; *H. pylori* antibiotic resistance / антибиотикорезистентность *H. pylori*.

Влияние генотипа микроорганизма на развитие *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний

Одна из причин развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний – особенность генотипа бактерии [10]. Гены вирулентности, отвечающие за экспрессию большого количества белков на внешней мембране (англ. outer membrane proteins, OMPs), играют важную роль в патогенности *H. pylori* [11]. В настоящее время идентифицировано 64 члена семейства генов OMP [12]. Гены *oipA*, *sabA* и *babA* отвечают за колонизацию слизистой оболочки желудка [4]. Их рассматривают кандидатами для разработки вакцины для профилактики хеликобактериоза [13]. Среди наиболее значимых факторов вирулентности *H. pylori* выделяют гены *cagA* и *vacA*. Они имеют решающее значение для выработки белков патогенности, являются частью системы секреции IV типа T4SS (англ. type IV secretion system) [14]. T4SS представляют собой молекулярные переносчики, часто связанные с внеклеточной структурой ворсинок, охватывающих внутреннюю и внешнюю мембраны бактерии. *Helicobacter pylori* кодирует до четырех T4SS

на своей хромосоме, а именно T4SS Cag, присутствующий в *cag*-островке патогенности (*cagPAI*), систему ComB, а также Tfs3 и Tfs4 T4SS, часть которых обладает уникальными функциями T4SS [15].

В научных исследованиях канцерогенный потенциал *H. pylori* рассматривается в прокариот-генетической эпигенетической теории. Согласно данной теории, малигнизация эпителия желудка развивается вследствие избыточного активирования тирозинкиназ при фосфорилировании продуктов онкогенов бактерии и самофосфорилировании рецептора эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) [16].

Запуск процесса канцерогенеза выполняют онкогенные белки VacA и CagA. Токсин VacA, кодируемый геном *vacA*, поступает в клетку по типу АВ-токсинов: экзотоксин адсорбируется на поверхности клетки фракцией В, и после присоединения к EGFR в оболочке формируется отверстие для проникновения внутрь фракции А.

Все штаммы *H. pylori* имеют ген *vacA*, хотя наблюдается вариабельность вакуолизирующей активности из-за гетерогенности последовательности на 5'-конце. В популяции с высоким уровнем заболеваемости раком желудка (коренные жители Аляски) выявлена корреляция между патогенностью штаммов микроорганизма, имеющих генотипы *vacA* s1, i1 и m1. Они оказались более вирулентны и ассоциированы с повышенным риском развития рака желудка [17].

CagA, кодируемый геном *cagA*, представляет собой онкопротеин, который внедряется в эпителиальные клетки хозяина при помощи T4SS через формируемые генами островка патогенности *cag* отверстия. В дальнейшем процесс тирозинкиназного фосфорилирования CagA в клетке протекает эпигенетически. Фосфорилированный CagA активирует фосфатазу SHP-2 (англ. Src homology region 2 domain-containing phosphatase 2) и Sck-киназу (англ. C-terminal Src kinase). Активированные тирозинкиназы инициируют запуск каскада ERK / MARK (англ. extracellular regulated-signal kinase / mitogen-activated protein kinase) киназ клетки и стимулируют пути сигнальной трансдукции нормальной пролиферации, что может приводить к инициации транскрипции, нарушению нормальной регуляции пролиферации, гиперпролиферации и трансформации [17].

Результаты исследований подтверждают участие *H. pylori*, позитивной по гену *cagA* и способной секретировать белок патогенности CagA при участии системы секреции IV типа (Cag T4SS), в развитии патологических процессов в организме человека [18].

Так, по данным А.В. Сварваль и соавт., генотип *cagA*⁺ был обнаружен у 64,1% пациентов и ассоциирован с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в 55,8 и 78,9% случаев соответственно ($p > 0,05$) [19]. J.I. Matos и соавт. подтвердили ассоциацию между наличием у пациентов *CagA*⁺-штаммов микроорганизма с повышенным риском развития рака желудка (отношение шансов (ОШ) 2,09, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,48–2,94) и язвенной болезни (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,12–2,55). Носители штаммов *H. pylori* VacA s1 (по сравнению с s2), m1 (по сравнению с m2), s1m1 (по сравнению с s1m2 и s2m2) имеют повышенный риск развития рака (ОШ 5,32, 95% ДИ 2,76–10,26; ОШ 2,50, 95% ДИ 1,67–3,750; ОШ 2,58, 95% ДИ 1,24–5,38 и ОШ 4,36, 95% ДИ 2,08–9,10 соответственно) и язвенной болезни (ОШ 2,04, 95% ДИ 1,01–4,13) [20]. У бразильских пациентов с хроническим гастритом и раком желудка была выявлена высокая распространенность комбинации генов *cagA*, *vacA*, *dupA* и *oipA* [21]. У иракских пациентов варианты s2m2 и s1m1 гена *vacA* были значимо связаны с гастритом и смешанными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, что, по мнению авторов исследования, подтверждало важность генетического тестирования для прогнозирования как хода лечения, так и исходов *H. pylori*-ассоциированного заболевания [22]. M.T. Elghannam и соавт. показали наличие географической взаимосвязи распространенности VacA- и CagA-положительных штаммов с развитием хеликобактер-ассоциированных заболеваний [23].

Вышеизложенное обосновывает целесообразность использования дифференциации *H. pylori* по признаку наличия позитивных штаммов, способных синтезировать белки онкогенности. Следует тщательно обдумывать показания к назначению эрадикационной терапии, а тактику «тестируй и лечи» адаптировать к конкретным условиям с учетом выявления групп риска. Так, высокий риск развития рака желудка имеют пациенты с предраковыми состояниями и/или семейным анамнезом рака желудка, генетической предрасположенностью к инфицированию штаммами *H. pylori* CagA⁺, а также штаммами VacA s1 и m1. Диагностическая настороженность при выявлении пациентов для обоснованного назначения эрадикационной терапии должна присутствовать в эндемичных по хеликобактериозу регионах.

Методы диагностики хеликобактериоза: преимущества и недостатки

Для пациентов с синдромом диспепсии консенсус Маастрихт VI (2022) рекомендует стратегию «тестируй и лечи» (test-and-treat) [8]. Данное

положение предусматривает проведение диагностических мероприятий для обоснования тактики назначения антихеликобактерной терапии.

В таблице представлены доступные сегодня диагностические методы, направленные на идентификацию патогенных штаммов *H. pylori*.

Стандартный **бактериологический метод** инвазивный, длительный, трудоемкий, не позволяет установить патогенность микроорганизма.

Возможность дифференцировки штаммов по принципу патогенности была показана при комплексном использовании масс-спектрометрии в совокупности с геномикой и протеомикой. Были обнаружены 52 белка, количество которых значительно различалось между двумя штаммами – патогенным и непатогенным. Штамм P12, который был выделен в Европе от пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, характеризовался более высоким содержанием белков, кодируемых островком патогенности *cag*, тогда как уровни регулятора кислотного ответа *ArsR* и его регуляторных мишеней (*KatA*, *AmiE* и белков, участвующих в продукции уреазы) были выше у штамма *Nic25*, выделенного в Никарагуа от пациента с кишечной метаплазией А. При анализе результатов исследования была показана возможность выявления патогенных штаммов микроорганизма по содержанию белков с помощью протеомных подходов [34].

Среди неинвазивных методов идентификации *H. pylori* вторая рабочая группа консенсуса Маастрихт VI предлагает **уреазный дыхательный тест и выявление антигена в кале** [25].

Принцип экспресс-теста на уреазу основан на возможности определения синтезируемого *H. pylori* фермента уреазы, который помогает микроорганизму приспособливаться к кислой среде желудка. При взаимодействии с водой уреазы расщепляет мочевины (карбамид) до диоксида углерода и аммиака. Аммиак нейтрализует ионы водорода, создает благоприятный для выживания микроорганизма уровень кислотности. Среди преимуществ теста следует отметить его простоту, среди недостатков – невозможность дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы *H. pylori*. Кроме того, использование метода не позволяет выявлять других представителей рода *Helicobacter* с меньшей уреазной активностью (*H. suis*, *H. salomonis*, *H. felis*, *H. heilmannii*), которые способны вызывать аналогичные клинические проявления и могут приводить к развитию язвенной болезни, аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка. Наличие менее выраженной, чем у *H. pylori*, собственной уреазной активности, а также более низкая плотность их



колонизации слизистой оболочки желудка – частые причины несовпадения результатов диагностических методов [26].

G. Brandi и соавт. доказали присутствие у пациентов с гипохлоргидрией других уреазопозитивных бактерий: *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и др. Высокая активность уреазы у вышеуказанных микроорганизмов позволила сделать заключение о возможности получения

ложноположительных результатов экспресс-уреазного теста при биопсии желудка и дыхательного теста с мочевиной [27].

Анализ кала на наличие антигенов *H. pylori* – еще один надежный неинвазивный тест. В настоящее время для тестирования антигена в кале используют иммунохроматографический анализ (ИХА). Экспресс-тестирование инфекционных патогенов методом ИХА активно применяется в медицинской практике во всем мире [28]. Высокая

Сравнительная оценка методов диагностики *H. pylori*

Метод	Чувствительность	Специфичность	Преимущества	Недостатки	Ссылка
Бактериологический	70–90%	100%	Золотой стандарт для подтверждения диагноза; может использоваться для определения чувствительности к антибиотикам	Сложный, трудоемкий, дорогостоящий, требующий специальных знаний в области микробиологии; не позволяет дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы	[24]
Экспресс-тест на уреазу	Более 95%	Более 95%	Быстрый, недорогой, простой	Инвазивный метод; требует дополнительных подтверждающих тестов; прием ИПП и антибиотиков влияет на точность метода; не позволяет выявлять других представителей рода <i>Helicobacter</i> с меньшей уреазной активностью; не позволяет дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы	[24–27]
Иммунохроматографический	96%	97%	Экономичность, простота, быстрота и отсутствие необходимости в дорогостоящих приборах	Возможны ложноотрицательные результаты при низком количестве бактерий; прием ИПП и антибиотиков влияет на точность метода	[24, 28, 29]
Молекулярно-генетический	96%	98%	Чувствителен даже при низком содержании в материале <i>H. pylori</i>	Требует сложного, дорогостоящего оборудования; может давать ложноположительные результаты	[24, 29–32]
Гистологический	Более 95%	99%	Золотой стандарт клинической диагностики; дает полезную информацию о степени воспаления и связанных с ним патологиях, высокочувствителен и специфичен	Инвазивный, не позволяет дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы	[24, 32]
Серологический	85%	Более 85%	Недорогой, точный метод; на результаты метода не влияет прием ИПП и антибиотиков	Не дает точного ответа о результатах эрадикации микроорганизма; не позволяет дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы	[24, 33]

ИПП – ингибиторы протонной помпы

чувствительность и специфичность, быстрый и достоверный результат без использования специализированного оборудования и возможность проведения исследования непосредственно при работе с пациентом делают ИХА-тестирование одним из наиболее востребованных методов. На российском рынке представлен большой ассортимент иммунохроматографических тест-систем («БиоТрейсер Helicobacter pylori» («БИО ФОКУС», Россия), экспресс-тест «Язва желудка» (ООО «Имбиан ЛАБ», Россия), «ИХА-Хелико-антиген» (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) и др.), однако все они предназначены для качественного выявления антигенов *H. pylori* в образцах кала человека либо в биопсийном материале также без дифференциации на CagA-протеин.

Для обнаружения генов патогенности микроорганизмов, в том числе *H. pylori*, сегодня используют различные **методы молекулярно-генетической диагностики**.

Среди последних достижений в области совершенствования молекулярно-генетического анализа отметим секвенирование ампликонов 16S рРНК образцов биопсии желудка для выявления инфекции *H. pylori*. Метод показал преимущества использования в сравнении со стандартными способами тестирования патогена в образцах [30]. Перспективным следует считать высокочувствительный (2 нг/мкл) метод на основе технологии RPA-CRISPR-Cas12a, направленный на обнаружение специфических генов 16S рДНК, ассоциированных с цитотоксином гена A (*cagA*) и вакуолизирующим цитотоксином A (*vacA*) *H. pylori* [31]. В качестве альтернативы предложен тест RAA-LFD для быстрого визуального обнаружения генов *H. pylori* 16s рРНК и *ureA*, *vacA m1/m2* с помощью амплификации при использовании рекомбиназы (RAA) в сочетании с методом гибких тест-полосок (LFD) [35]. Секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) – метод, позволяющий выявить мутации (и их сочетания). С его помощью можно выбрать наиболее эффективный вариант лечения уже диагностированного онкозаболевания либо указать на чрезвычайно высокую вероятность рака, передающегося по наследству (так называемые наследственные, или семейные, формы рака) [36]. Однако ни один из вышеперечисленных методов не позволяет идентифицировать патогенный штамм микроорганизма, так как наличие генов патогенности не является критерием синтеза патогенных белков, за которые они отвечают.

Мы проанализировали продукцию ведущих российских фирм – производителей наборов реагентов для постановки полимеразной

цепной реакции («ДНК-Технология», ООО Научно-производственная фирма «ЛИТЕХ», «ТестГен», ООО «БиоЛинк» и др.). Нам не удалось найти тест-системы для диагностики генов патогенности *H. pylori*. Производимые в настоящее время наборы реагентов «Хеликопол» (ООО Научно-производственная фирма «ЛИТЕХ»), «Helicobacter pylori» («ДНК-Технология»), «НР-ТЕСТ» («ТестГен») предназначены для индикации ДНК микроорганизма в биоптатах и кале в режиме реального времени без дифференциации по принципу патогенности.

К инвазивным методам диагностики *H. pylori*, включающим в себя взятие образцов с помощью эндоскопической биопсии, относится **гистологическое исследование**. Гистологическая оценка тканей считается одним из наиболее надежных и специфических методов диагностики, поскольку дает полезную информацию о степени воспаления и связанных с ним патологиях, таких как рак желудка, кишечная метаплазия и гастрит [32], однако, как и другие методы, не позволяет идентифицировать патогенность штамма микроорганизма.

Серодиагностику хеликобактериоза проводят с помощью ИФА-тест-систем, предназначенных для определения в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов классов А, М и G. Наиболее информативна тест-система «ИФА-Хеликобактер CagA антитела» (ЗАО «ЭКОлаб»), позволяющая определять в сыворотке крови IgA, IgM и IgG к CagA⁺-штаммам *H. pylori*. По уровню IgA можно оценить активность воспаления желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Чем выше относительно референсных значений уровень иммуноглобулина, тем больше выражено воспаление. Наличие IgM свидетельствует о первичном инфицировании и дает основание предполагать первичное инфицирование патогенным штаммом CagA⁺, назначить эрадикационную терапию [33]. Однако данная тест-система может быть использована для диагностики сыворотки пациента, например, в тот период, когда IgM уже отсутствует (примерно после 14-го дня от момента инфицирования), а по изменению только динамики уровня IgG можно лишь косвенно судить о положительном эффекте проведенного лечения. Все остальные иммуноферментные тест-системы, предназначенные для детекции уровня IgG к антигену *H. pylori* без дифференцировки по принципу патогенности, еще менее информативны, так как выявляют специфическую иммунологическую память на микроорганизм и лишь косвенно, при снижении уровня антител на фоне терапии, могут свидетельствовать о положительном результате лечения.



В обзоре А.И. Cardos и соавт. представлена эволюция методов диагностики *H. pylori*, дающих возможность дифференцировать штаммы микроорганизма по принципу патогенности [37]. Акцент сделан на перспективе создания простых, быстрых, экономичных, портативных тест-систем, использующих малые объемы биологического образца, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. По мнению исследователей, перспективы и преимущества связаны с нанотехнологиями. В качестве передовых инструментов для обнаружения, дифференциации и идентификации *H. pylori* рассматривается концепция разработки нано(био)сенсоров и устройств по типу «лаборатория на чипе» [37].

Таким образом, проблема диагностики хеликобактериоза заключается в отсутствии диагностических тест-систем, предназначенных для определения патогенных штаммов *H. pylori*, что приводит к назначению клиницистами эрадикационной терапии всем инфицированным. Как следствие, отмечается рост антибиотикорезистентности к рекомендуемым для этого препаратам и развитие побочных эффектов проводимой терапии [38].

Проблема антибиотикорезистентности и побочные эффекты эрадикации *Helicobacter pylori*

Согласно VIII Московским соглашениям по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей (2024) [39], эрадикация *H. pylori* должна быть предложена всем инфицированным лицам. Однако растущая в последние годы резистентность штаммов *H. pylori* к препаратам трех- и четырехкомпонентной схем антимикробной терапии определяет необходимость назначения обоснованной персонализированной терапии хеликобактериоза.

Метаанализ исследований по оценке уровня резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в Российской Федерации за последние 10 лет показал, что микроорганизм устойчив к кларитромицину в среднем по регионам Российской Федерации в 10,39% случаев, к метронидазолу – в 33,95% случаев. Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу встречается у 2,37% пациентов с хеликобактериозом. Распространенность резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам имеет свои географические особенности. По данным 11 исследований, проведенных в 8 городах России, резистентность микроорганизма к кларитромицину у взрослых пациентов в Москве, Смоленске, Новосибирске, Казани, Ярославле и Владивостоке составляет

не более 15%, тогда как в Санкт-Петербурге и Уфе она превышает пороговые 15%. Резистентность к метронидазолу во многих регионах России находится в диапазоне 15,3–55,6% [40].

Высокий уровень резистентности к препаратам первой линии диктует необходимость использования различных модификаций эрадикационной терапии с заменой кларитромицина другими антибактериальными препаратами (тетрациклином, левофлоксацином), назначения гибридных схем, использования тактики первичного тестирования к антибиотикам лиц, контаминированных *H. pylori*, в регионах с высоким уровнем распространения устойчивости. Антибиотикорезистентность признана фактором риска прогрессирования заболевания [41, 42].

В мире проблема антибиотикорезистентности также широко обсуждается. Во многих странах устойчивость *H. pylori* к ключевым антибиотикам (кларитромицину и левофлоксацину) превзошла уровень 15–20% [43]. В Корее доля кларитромицин-резистентных случаев за последние 10 лет выросла с 11 до 60%, в США – с 6,1 до 12,9%. Среди детей распространенность резистентности штаммов микроорганизма к кларитромицину значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 50%. Увеличивается резистентность *H. pylori* и к метронидазолу – препарату второй линии эрадикационной терапии. В Европе в общей популяции она варьирует от 20 до 40% со средним показателем 33,1%. В развитых странах резистентность встречается реже, чем в развивающихся: в Японии она в пределах 9–12%, в Канаде – 18–22%, в США составляет 21,5%, а в Мексике достигает 76,3% [38].

Согласно результатам статистического анализа 63 исследований, включившего данные 15 953 пациентов из 28 стран 5 регионов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота первичной резистентности к метронидазолу составляет 35,3%, к кларитромицину – 32,6%, к тетрациклину – 2,1%, к левофлоксацину – 13,2%, к амоксициллину – 4,8%. Повышение устойчивости к антибиотикам обнаружено в большинстве регионов ВОЗ [44].

На фоне применения комплексной антимикробной терапии могут развиваться различные побочные эффекты, такие как тяжелая *Clostridioides difficile*-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный геморрагический колит, вызванный *Klebsiella oxytoca*, аллергические и аутоиммунные реакции и др. [45].

Эрадикация *H. pylori* может изменить микробиоту желудочно-кишечного тракта, приводя к дисбиозу. Формируемый дисбаланс микрофлоры после эрадикации *H. pylori* характеризуется

снижением количества бактерий рода *Actinomyces*, непродолжительным увеличением количества протеобактерий, долгосрочным увеличением количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae*. Различные бактерии родов *Actinomyces*, *Granulicatella*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Rhodococcus* и *Lactobacillus* могут приводить к предраковым поражениям желудка и раку после эрадикации непатогенных штаммов *H. pylori* [46].

Необходимость персонализированного подхода к эрадикации *H. pylori* обусловлена также неизбежностью действия антимикробных препаратов на все штаммы микроорганизма, включая непатогенные, которые, по результатам исследований, могут играть защитную роль. Так, имеются сообщения о защитной роли микроорганизма при пищеводе Барретта, аденокарциноме пищевода, эозинофильном эзофагите, воспалительных заболеваниях кишечника, астме и даже рассеянном склерозе [47].

Обоснование перспективных подходов к персонализированной эрадикационной терапии

Персонализированная эрадикационная терапия может быть назначена только при наличии диагностических тест-систем, способных выявлять белки патогенности, синтезируемые штаммами *H. pylori*.

Разработка Д.Н. Смирновой и соавт. экспериментального образца иммунохроматографической тест-системы, предназначенной для выявления CagA-штаммов *H. pylori*, показала возможность использования такого подхода [29]. В работе проведен сравнительный анализ индикации *H. pylori* с использованием бактериологического, молекулярно-генетического и иммунохроматографического методов с детекцией патогена в различном биологическом материале. Бактериологический метод позволил выявить общую контаминацию пациентов без дифференцировки микроорганизма по принципу патогенности (при тестировании биопсийного материала – в 90%, кала – в 35%, материала зубодесневых карманов – в 52,2% случаев); полимеразная цепная реакция – определить долю лиц, имеющих ген *cagA* *H. pylori*, но не всегда синтезирующих белок патогенности (при тестировании биопсийного материала – в 25%, кала – в 26,7%, материала зубодесневых карманов – в 34,8% случаев); метод ИХА – идентифицировать штаммы *H. pylori*, синтезирующие патогенный белок CagA (при тестировании биопсийного материала – в 19,4%,

кала – в 20%, материала зубодесневых карманов – в 13% случаев). Согласно результатам исследования, назначение антимикробной терапии с целью предупреждения формирования антибиотикорезистентности и побочных эффектов при персонализированном подходе могло бы быть проведено только 13–20% пациентов [29]. Данные исследования свидетельствуют о перспективности разработки ИХА-тест-систем, направленных на детекцию патогенных белков *H. pylori*, для определения тактики персонализированной терапии пациентов с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки и другими заболеваниями, при которых показано назначение эрадикационной терапии.

Способность *H. pylori* внедрять белок CagA в эпителиальные клетки желудка через систему секреции IV типа T4SS в дендритные клетки и лимфоциты кровотока, проникать через сосудистый эндотелий, оказывая прямое влияние на взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, послужила основанием для разработки В.А. Salih и соавт. ИФА-тест-системы. Первые результаты испытания тест-системы показали способность обнаруживать антиген CagA в очень низких концентрациях, что позволяет рассматривать ее в качестве перспективной для использования при обосновании назначения антимикробной терапии. В настоящее время авторы планируют адаптировать использование этого варианта ИФА для выявления патогена в слюне и кале [48].

Перспективным в рамках разработки индивидуального подхода следует считать использование полногеномного секвенирования (англ. whole genome sequencing, WGS) микроорганизма для определения риска неэффективной эрадикации. Основанием для подобного утверждения послужило исследование Y. Zhou и соавт., в котором была выявлена фенотипическая устойчивость 60 клинических изолятов и проведено сравнение соответствия фенотипической и генотипической устойчивости. В результате было установлено, что генотипическая резистентность к кларитромицину и левофлоксацину с высоким уровнем вероятности соответствовала фенотипической резистентности. Все штаммы с мутацией *R16H/C* и укорочением в *rdxA* были устойчивы к метронидазолу. Мутация *A1378G* в *HP0399* и мутация *A149G* в *FabH* способствовали развитию резистентности к препаратам тетрациклинового ряда и множественной лекарственной устойчивости соответственно. Было также показано, что мутации *A(2142/43) G* гена резистентности к кларитромицину строго ассоциированы с генами патогенности



cagA и *vacA* [49]. Результаты данного исследования свидетельствуют о пользе выделения группы больных с определенным генотипом микроорганизма, у которых имеется высокий риск неэффективной эрадикации. Это позволит персонализированно подойти к лечению подобных пациентов и разработать мероприятия, повышающие эффективность эрадикационной терапии.

В эпоху растущей антибиотикорезистентности целесообразно проводить определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам при первом взятии биологического материала до назначения первой линии эрадикационной терапии, с последующей коррекцией при ее неэффективности на основании полученных результатов.


Заключение

Актуальность ранней диагностики хеликобактериоза неоспорима и обусловлена наличием у данного микроорганизма факторов патогенности. Наиболее выраженные патологические процессы, связанные с повышенным риском опухолевой трансформации, вызывают штаммы *H. pylori*, содержащие белок патогенности CagA. Наряду с патогенными штаммами следует помнить о существовании непатогенных вариантов микроорганизма, выполняющих защитную функцию при ряде заболеваний. Необоснованное назначение антимикробной терапии способствует росту антибиотикорезистентности, изменению микробиоты желудочно-кишечного тракта с развитием дисбиоза, гибели непатогенных штаммов *H. pylori*, увеличению количества бактерий,

которые могут вызывать развитие предраковых состояний после эрадикации *H. pylori*.

Анализ существующих подходов к диагностике *H. pylori* как в России, так и за рубежом показал отсутствие возможности дифференцировать микроорганизм по его способности синтезировать белки патогенности, что говорит об актуальности проблемы разработки диагностических тест-систем, позволяющих осуществлять дифференцированный подход к назначению многокомпонентных схем эрадикационной терапии.

К перспективным направлениям следует отнести разработку иммунохроматографических и иммуноферментных тест-систем, тест-систем для иммуноблоттинга, направленных на детекцию штаммов *H. pylori* (способных синтезировать белок патогенности CagA) в любом биологическом материале (кале, биопсийном материале, слюне, материале зубодесневых карманов).

Проблему диагностики и дифференцированного подхода к назначению терапии следует рассматривать на совместных конгрессах микробиологов и гастроэнтерологов. Отличной платформой для проведения таких мероприятий могут служить конгрессы по медицинской микробиологии. Совместное решение клиницистами и микробиологами вопроса о персонализированном подходе к назначению антимикробных препаратов с учетом дифференциации штаммов по принципу патогенности может способствовать снижению роста антибиотикорезистентности, количества побочных реакций и повысить эффективность эрадикации. 

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.В. Богачева – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, систематизация данных, результаты собственных исследований, написание текста, финальное утверждение рукописи; Е.П. Колеватых – анализ литературы, редактирование текста; Е.Е. Корнеева – поиск литературы, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Sharndama HC, Mba IE. Helicobacter pylori: An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022;53(1):33–50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VW, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
3. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):553–564. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
4. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677.
5. Бордин ДС, Кузнецова ЕС, Стаувер ЕЕ, Никольская КА, Чеботарева МВ, Войнован ИН, Неясова НА, Ливзан МА. Распространенность инфекции Helicobacter pylori при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор. Эффективная фармакотерапия.



- 2024;20(30):24–33. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-24-33.
- Bordin DS, Kuznetsova ES, Stouwer EE, Nikolskaya KA, Chebotareva MV, Voinovan IN, Neyasova NA, Livzan MA. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various diseases and cohort studies conducted in the Russian Federation from 1990 to 2023: A systematic review]. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(30):24–33. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-24-33.
6. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, Wu YX, Hsiao JL, Chen MJ, Lin KP, Wu CY, Lin JT, O'Morain C, Megraud F, Lee WC, El-Omar EM, Wu MS, Liou JM. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–619. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.
7. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2895. doi: 10.3390/ijms24032895.
8. Бордин ДС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Мозговой СИ, Андреев ДН, Маев ИВ. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(9):5–21. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
- Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, Mozgovoy SI, Andreyev DN, Maev IV. [The key statements of the Maastricht VI consensus]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5–21. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
9. Karbalaie M, Talebi Bezmin Abadi A, Keikha M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):573. doi: 10.1186/s12879-022-07546-5.
10. Янович ОО, Титов ЛП, Дорошко МВ. Генетическое разнообразие и функциональный статус *oipA*-гена *Helicobacter pylori*, его ассоциация с генами острова патогенности у пациентов с различными гастродуоденальными заболеваниями в Республике Беларусь. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022;40(4):9–13. doi: 10.3103/S0891416822040097.
- Yanovich OO, Titov LP, Doroshko MV. [Genetic diversity and functional status of *oipA* GENE *Helicobacter pylori*, its association with island of pathogenicity genes in patients with gastroduodenal diseases in the Republic of Belarus]. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022;40(4):9–13. Russian. doi: 10.3103/S0891416822040097.
11. Sedarat Z, Taylor-Robinson AW. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and virulence factors: potential targets for novel therapies and vaccines. *Pathogens*. 2024;13(5):392. doi: 10.3390/pathogens13050392.
12. Elbehiry A, Marzouk E, Abalkhail A, Sindi W, Alzahrani Y, Alhifani S, Alshehri T, Anajirih NA, ALMutairi T, Alsaedi A, Alzaben F, Alqrni A, Draz A, Almuzaini AM, Aljarallah SN, Almujaidel A, Abu-Okail A. Pivotal role of *Helicobacter pylori* virulence genes in pathogenicity and vaccine development. *Front Med (Lausanne)*. 2025;11:1523991. doi: 10.3389/fmed.2024.1523991.
13. Zhang Y, Li X, Shan B, Zhang H, Zhao L. Perspectives from recent advances of *Helicobacter pylori* vaccines research. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12926. doi: 10.1111/hel.12926.
14. Cover TL, Lacy DB, Ohi MD. The *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system. *Trends Microbiol*. 2020;28(8):682–695. doi: 10.1016/j.tim.2020.02.004.
15. Fischer W, Tegtmeyer N, Stingl K, Backert S. Four chromosomal type IV secretion systems in *Helicobacter pylori*: Composition, structure and function. *Front Microbiol*. 2020;11:1592. doi: 10.3389/fmicb.2020.01592.
16. Климнюк СИ, Кованова ЭН, Творко МС. Новый эпигенетический путь канцерогенеза, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Гастроэнтерология. 2015;3(57):116–121.
- Klimnyuk SI, Kovanova EN, Tvorko MS. [New epigenetic pathway of carcinogenesis associated with *Helicobacter pylori*]. *Gastroenterology*. 2015;3(57):116–121. Russian.
17. Miernyk KM, Bruden D, Rudolph KM, Hurlburt DA, Sacco F, McMahon BJ, Bruce MG. Presence of *cagPAI* genes and characterization of *vacA* s, i and m regions in *Helicobacter pylori* isolated from Alaskans and their association with clinical pathologies. *J Med Microbiol*. 2020;69(2):218–227. doi: 10.1099/jmm.0.001123.
18. Свистунов АА, Осадчук МА, Миронова ЕД, Огибенина ЕС. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака органов пищеварения. Профилактическая медицина. 2021;24(11):105–111. doi: 10.17116/profmed20212411105.
- Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, Ogibeniina ES. [*Helicobacter pylori* infection as a risk factor for gastrointestinal cancer]. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(11):105–111. Russian. doi: 10.17116/profmed20212411105.
19. Сварваль АВ, Старкова ДА, Ферман РС. Детерминанты вирулентности и генотипы клинических изолятов *Helicobacter pylori*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022;99(6):692–700. doi: 10.36233/0372-9311-298.
- Svarval AV, Starkova DA, Ferman RS. [Virulence determinants and genotypes of *Helicobacter pylori* clinical isolates]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(6):692–700. Russian. doi: 10.36233/0372-9311-298.
20. Matos JJ, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(12):1431–1441. doi: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e.
21. Sallas M, Melchiades J, Zabaglia L, Moreno J, Orcini W, Chen E, Smith M, Payão S, Rasmussen L. Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *dupA* and *oipA* genotypes in patients with gastric disease. *Adv. Microbiol*. 2017;7:1–9. doi: 10.4236/aim.2017.71001.
22. Al-Ouqaili MTS, Hussein RA, Majeed YH, Al-Marzooq F. Study of vacuolating cytotoxin A (*vacA*) genotypes of ulcerogenic and non-ulcerogenic strains of *Helicobacter pylori* and its association with gastric disease. *Saudi J Biol Sci*. 2023;30(12):103867. doi: 10.1016/j.sjbs.2023.103867.
23. Elghannam MT, Hassani MH, Ameen YA, Turkey EA, ELattar GM, ELRay AA, ELTalkawy MD. *Helicobacter pylori* and oral-gut microbiome: Clinical implications. *Infection*. 2024;52(2):289–300. doi: 10.1007/s15010-023-02115-7.
24. Ali A, AlHussaini KI. *Helicobacter pylori*: A contemporary perspective on pathogenesis, diagnosis and treatment strategies. *Microorganisms*. 2024;12(1):222. doi: 10.3390/microorganisms12010222.
25. Skrebinska S, Mégraud F, Bessède E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1:e12515. doi: 10.1111/hel.12515.
26. Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Воробьев СЛ, Попова ЕА, Малихова ОА, Зейналова ПА, Ильчишина ТА, Лозовая ВВ, Аббасбейли ФМ. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. Онкогематология. 2019;14(3):23–37. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-23-37.
- Bakulin IG, Bakulina NV, Vorobyov SL, Popova EA, Malikhova OA, Zeynalova PA, Ilchishina TA, Lozovaya VV, Abbasbeyli FM. [MALT lymphoma and erosive ulcerative lesions of the stomach: current differential diagnostics methods and own clinical observation]. *Oncohematology*. 2019;14 (3):23–37. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-23-37.
27. Brandi G, Biavati B, Calabrese C, Granata M, Nannetti A, Mattarelli P, Di Febo G, Saccoccio G, Biasco G. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1756–1761. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00698.x.
28. Ярков СП, Шиленко ИВ, Третьяков СИ, Ишков ЮН, Стяжкин КК. Технические средства на основе иммунохроматографии для индикации патогенных микроорганизмов и токсинов. Медицина экстремальных ситуаций. 2022;24(4):14–22. doi: 10.47183/mes.2022.046.
- Yarkov SP, Shilenko IV, Tretyakov SI, Ishkov YN, Styazhkin KK. [Immunochromatography-based portable equipment for indication of pathogenic microorganisms and toxins]. *Extreme Medicine*. 2022;24(4):14–22. Russian. doi: 10.47183/mes.2022.046.



29. Смирнова ДН, Богачева НВ, Петров СБ, Тунева НА. Сравнительная оценка результатов выявления CagA-положительных штаммов *Helicobacter pylori* молекулярно-генетическим и иммунохроматографическим методами в различных биологических материалах. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(1):48–52. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-48-52. Smirnova DN, Bogacheva NV, Petrov SB, Tuneva NA. Comparative assessment of the results of detection of CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* by molecular-genetic and immunochromatographic methods in different biological materials. *Klin Lab Diagn*. 2022;67(1):48–52. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-48-52.
30. Gantuya B, El Serag HB, Saruuljavkhlan B, Azaya D, Matsumoto T, Uchida T, Oyuntsetseg K, Oyunbileg N, Davaadorj D, Yamaoka Y. Advantage of 16S rRNA amplicon sequencing in *Helicobacter pylori* diagnosis. *Helicobacter*. 2021;26(3):e12790. doi: 10.1111/hel.12790.
31. Zhu F, Zhang X, Li P, Zhu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2023;28(6):e13013. doi: 10.1111/hel.13013.
32. Lee HS. Histopathologic diagnosis of *H. pylori* infection and associated gastric diseases. In: Kim N., ed. *Helicobacter pylori*. Springer, Singapore; 2023. doi: 10.1007/978-981-97-0013-4_9.
33. Гасимова МЧ, Гурбанов АИ. Сравнительная характеристика серологических методов исследования при *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Медицинские новости. 2020;(5):82–84. Gasyimova MC, Gurbanov AI. [Comparative evaluation of serological investigation methods in *H. pylori*-associated gastric and duodenal ulcer diseases]. *Meditsinskii Novosti*. 2020;(5):82–84. Russian.
34. Karlsson R, Thorell K, Hosseini S, Kenny D, Sihlbom C, Sjöling Å, Karlsson A, Nookaew I. Comparative analysis of two *Helicobacter pylori* strains using genomics and mass spectrometry-based proteomics. *Front Microbiol*. 2016;7:1757. doi: 10.3389/fmicb.2016.01757.
35. Yin S, Liu Y, Yang X, Lubanga N, Tai P, Xiong M, Fan B, Yang X, Nie Z, Zhang Q, He B. Rapid visual detection of *Helicobacter pylori* and vacA subtypes by dual-target RAA-LFD assay. *Clin Chim Acta*. 2025;564:119927. doi: 10.1016/j.cca.2024.119927.
36. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med*. 2015;7(1):80. doi: 10.1186/s13073-015-0203-x.
37. Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, Pop O, Fritea L, Miere Groza F, Cavalu S. Evolution of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infections: From traditional tests to high technology, advanced sensitivity and discrimination tools. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(2):508. doi: 10.3390/diagnostics12020508.
38. Ахметова ДГ, Балтабекова АЖ, Шустов АВ. Устойчивость к антибиотикам *Helicobacter pylori*: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7–1:13–18. Akhmetova DG, Baltabekova AZh, Shustov AV. [Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: review of epidemiological trends and problems of treatment]. *Russian Medical Inquiry*. 2018;7–1:13–18. Russian.
39. Лазебник ЛБ, Дехнич НН, Ситкин СИ, Атрушевич ВГ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барышников НВ, Белоусова ЛН, Бордин ДС, Веселов АВ, Гриневич ВБ, Гурова ММ, Еремينا ЕЮ, Иванчик НВ, Козлов РС, Козлова ИВ, Корниенко ЕА, Кравчук ЮА, Куприянова ИН, Кучерявый ЮА, Левитан БН, Ливзан МА, Лузина ЕВ, Лялюкова ЕА, Новикова ВП, Остроумова ОД, Пилат ТЛ, Сарсенбаева АС, Сычев ДА, Тряпыхко АА, Трухан ДИ, Туркина СВ, Успенский ЮП, Федорченко ЮЛ, Фоминых ЮА, Хавкин АИ, Хлынова ОВ, Хомерики СГ, Хомерики НМ, Шевяков МА. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12):49–145. doi: 10.31146/1682-8658-escg-232-12-49-145. Lazebnik LB, Dekhnich NN, Sitkin SI, Atrushевич VG, Avalueva EB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baryshnikov NV, Belousova LN, Bordin DS, Veselov AV, Grinevich VB, Gurova MM, Eremina EYu, Ivanchik NV, Kozlov RS, Kozlova IV, Kornienko EA, Kravchuk YuA, Kupriyanova IN, Kucheryavy YuA, Levitan BN, Livzan MA, Luzina EV, Lyalyukova EA, Novikova VP, Ostroumova OD, Pilat TL, Sarsenbaeva AS, Sychev DA, Tryapys-hko AA, Trukhan DI, Turkina SV, Uspensky YuP, Fedorchenko YuL, Fominykh YuA, Khavkin AI, Khlynova OV, Khomeriki SG, Khomeriki NM, Shevyakov MA. [*Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12):49–145. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-escg-232-12-49-145.
40. Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020;92(11):24–30. Andreev DN, Maev IV, Kucheryavy YuA. [*Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years]. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):24–30. Russian.
41. Неумоина МВ, Перфилова КМ, Неумоина НВ, Шутова ИВ, Трошина ТА, Шмакова ТВ, Денисенко ТЛ. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции. Анализ риска здоровью. 2020;(2):175–184. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19eng. Neumoina MV, Perfilova KM, Neumoina NV, Shutova IV, Troshina TA, Shmakova TV, Denisenko TL. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial medications as a risk factor of infection development. *Health Risk Analysis*. 2020;(2):175–184. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19eng.
42. Поздеева АО, Поздеев ОК, Гуляев ПЕ, Валеева ЮВ, Савинова АН. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Инфекция и иммунитет. 2021;11(6):1037–1049. doi: 10.15789/2220-7619-CDO-1679. Pozdeeva AO, Pozdeev OK, Gulyaev PE, Valeeva YV, Savinova AN. [Current development of *Helicobacter pylori* eradication protocols]. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(6):1037–1049. Russian. doi: 10.15789/2220-7619-CDO-1679.
43. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Лапина ТЛ, Баранская ЕК, Осипенко МФ, Ливзан МА, Гриневич ВБ, Сас ЕИ, Драпкина ОМ, Шептулин АА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Корочанская НВ, Мордасова ВИ, Полуэктова ЕА, Прохорова ЛВ, Трухманов АС, Фаизова ЛП, Черемушкин СВ. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(4):71–80. Ivashkin VT, Mayev IV, Kucheryavy YuA, Lapina TL, Baranskaya YeK, Osipenko MF, Livzan MA, Grinevich VB, Sas YeI, Drapkina OM, Sheptulin AA, Abdulganiyeva DI, Alekseyeva OP, Korochanskaya NV, Mordasova VI, Poluektova YeA, Prokhorova LV, Trukhmanov AS, Faizova LP, Chermushkin SV. [Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):71–80. Russian.
44. Salahi-Niri A, Nabavi-Rad A, Monaghan TM, Rokkas T, Douberlis M, Sadeghi A, Zali MR, Yamaoka Y, Tacconelli E, Yadegar A. Global prevalence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance among children in the world health organization regions between 2000 and 2023: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):598. doi: 10.1186/s12916-024-03816-y.
45. Горбич ОА, Горбич ЮЛ, Карпов ИА, Гуринович НС, Глаз ОЧ. *Clostridioides difficile*-ассоциированная диарея. Медицинские новости. 2020;(9):77–79. Gorbich OA, Gorbich YuL, Karpov IA, Gurinovich NS, Glaz OC. [*Clostridioides difficile* - associated diarrhea]. *Meditsinskii Novosti*. 2020;(9):77–79. Russian.
46. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and



Helicobacter pylori: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):766–774. doi: 10.3748/wjg.v28.i7.766.

47. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):141–147. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000386.

Livzan MA. [Underwater rocks of anti-helicobacter therapy]. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):141–147. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000386.

48. Salih BA, Karakus C, Yazici D, Ulupinar Z, Akbas F, Yucel F, Akcael E, Akcan Y. Development of an in-house capture ELISA: An attempt to detect CagA antigen in sera of *Helicobacter pylori* infected

patients. *J Immunol Methods.* 2021;488:112905. doi: 10.1016/j.jim.2020.112905.

49. Zhou Y, Zhong Z, Hu S, Wang J, Deng Y, Li X, Chen X, Li X, Tang Y, Li X, Hao Q, Liu J, Sang T, Bo Y, Bai F. A Survey of *Helicobacter pylori* antibiotic-resistant genotypes and strain lineages by whole-genome sequencing in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e0218821. doi: 10.1128/aac.02188-21.

Diagnostics of pathogenic *Helicobacter pylori* strains: is this a potential solution for ungrounded eradication therapy?

N.V. Bogacheva¹ • E.P. Kolevatykh¹ • E.E. Korneeva¹

According to the provisions of Maastricht VI Consensus, the “test and treat” strategy is preferable and eradication therapy for *Helicobacter pylori* is recommended to patients with dyspepsia syndrome. However, some genotype specifics of the pathogen related to its ability to impact the development of *H. pylori*-associated disorders, increased resistance to antibiotics, and negative consequences of the multicomponent treatment of patients with helicobacteriosis make it necessary to review the unequivocal benefits of mandatory eradication strategy. The aim of this review is to analyze the diagnostic potential of identification of pathogenic *H. pylori* strains for well-grounded personalized eradication treatment. Taking into account the *H. pylori* genotype, it is plausible to differentiate the pathogen depending on the presence of *VacA* and *CagA* positive strains in infected individuals. Patients with precancerous conditions and/or a family history of gastric cancer living in regions endemic for helicobacteriosis have a high risk of contamination with pathogenic strains and the development of gastric cancer. A comparative analysis of *H. pylori* identification methods has revealed a problem in the helicobacteriosis diagnosis consisting in the absence of test systems designed to identify pathogenic strains of the microorganism capable of synthesizing oncogenic proteins. Administration of eradication therapy to all those infected without consideration of *H. pylori* pathogenicity is associated with an increase of antibiotic resistance to the drugs

recommended for treatment, the development of dysbiosis and other side effects. According to the results of an experimental study, the use of antimicrobial therapy is justified only 13–20% of the patients. The development of enzyme-linked immune assays, immunochromatographic and other tests system for detection of *H. pylori* pathogenic proteins, seems promising.

The use of whole genome sequencing (WGS) of the pathogens to identify the risk groups with potentially ineffective eradication should be considered as progress. Assessment of *H. pylori*'s sensitivity to antimicrobials before the administration of the first line eradication therapy makes it possible to timely correct the treatment and increase its efficacy.

Key words: *Helicobacter pylori*, CagA pathogenicity protein, diagnostic test systems, pathogen strain identification problems, eradication therapy, antibiotic resistance, personalized approach

For citation: Bogacheva NV, Kolevatykh EP, Korneeva EE. Diagnostics of pathogenic *Helicobacter pylori* strains: is this a potential solution for ungrounded eradication therapy? *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(4):206–216. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-019.

Received December 22, 2024; revised March 31, 2025; accepted for publication November 11, 2025; published online November 24, 2025

Natalia V. Bogacheva – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology and Virology¹;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-6232>

✉ Ul. Vladimirskaia (K. Marksa) 112, Kirov, 610027, Russian Federation. E-mail: bogacheva70@mail.ru

Ekaterina P. Kolevatykh – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6147-3555>. E-mail: hibica@mail.ru

Elizaveta E. Korneeva – student¹. E-mail: korneevaliza222@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

N.V. Bogacheva, the paper concept and design, literature analysis, data systematization, text writing, approval of the final version of the manuscript; E.P. Kolevatykh, literature analysis, text editing; E.E. Korneeva, literature search, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Kirov State Medical University; ul. Vladimirskaia (K. Marksa) 112, Kirov, 610027, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение болезни Крона с поздним дебютом семейной средиземноморской лихорадки

Ганич Е.Г.¹ • Давыдов Д.А.¹ • Кузнецова Д.А.¹ • Горбачева Д.Ш.¹ • Сидоренко Д.В.¹ • Лапин С.В.¹ • Назаров В.Д.¹ • Девяткина Е.А.¹ • Щукина О.Б.¹

Ганич Екатерина Георгиевна – врач-гастроэнтеролог кабинета воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация. E-mail: dr.ganich@yandex.ru

Давыдов Денис Андреевич – канд. мед. наук, врач-ревматолог кардиологического отделения № 2 клиники Научно-исследовательского института ревматологии и алергологии Научно-клинического исследовательского центра, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом алергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуцкого с клиникой¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

Кузнецова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>. E-mail: lariwar@mail.ru

Горбачева Дина Шафиковна – врач-колопроктолог кабинета воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2407-9641>. E-mail: dinadoc9@gmail.com

Сидоренко Дарья Владимировна – врач лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>. E-mail: si-do-renko@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Назаров Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной диагностики Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>. E-mail: nazarov19932@mail.ru

Девяткина Екатерина Алексеевна – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, врач лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1905-3324>. E-mail: e.deviatkina@list.ru

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>. E-mail: burmao@gmail.com

Редкое сочетание болезни Крона (БК) и семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) представляет собой сложное коморбидное состояние, характеризующееся сходством иммунологических особенностей патогенеза и клинических проявлений. На клиническом примере показаны трудности дифференциальной диагностики, а также терапевтические дилеммы, связанные с необходимостью одновременного контроля двух иммунопосредованных заболеваний.

Описано клиническое наблюдение пациента мужского пола армянской национальности с рецидивирующей абдоминальной болью, хронической диареей, эпизодами динамической кишечной непроходимости и потерей веса. При обследовании в 39 лет выявлены признаки системного воспаления: повышение скорости оседания эритроцитов до 62 мм/ч, С-реактивного белка до 63 мг/л, фекального кальпротектина до 1039 мкг/г. При эндоскопическом обследовании обнаружены язвы желудка (0,7 × 0,5 см), стриктура подвздошной кишки (непроходимая для эндоскопа), а также множественные язвы терминального отдела подвздошной кишки (9 баллов по SES-CD), гистологическое заключение: хронический язвенный илеит с высокой активностью. Через год по результатам молекулярно-генетического тестирования выявлен гомозиготный патогенный вариант гена *MEFV* с.2177T>C (p.Val726Ala), подтверждающий наличие ССЛ с сохраняющейся активностью (повышение сыровоточного амилоида А до 32,3 мкг/мл). Пациенту был установлен диагноз стриктурирующей БК с тяжелым прогрессирующим течением (A2L1L4B2p) и колхицин-резистентной ССЛ. По поводу БК пациент последовательно получал адалимумаб, упадацитиниб, устекинумаб с частичным ответом и последующей илеоцекальной резекцией, по поводу ССЛ – колхицин (без эффекта) и канакинумаб с полным купированием атак. Обсуждалось, но не было принято окончательное решение о назначении

двух таргетных препаратов по двум нозологиям. На момент написания статьи (январь 2025 г.) у пациента сохраняется эндоскопическая активность БК и отсутствуют атаки ССЛ на фоне терапии устекинумабом и колхицином.

У пациентов с БК, особенно армянской этнической принадлежности, с нетипичными абдоминальными болями и при резистентности к терапии необходимо исключать ССЛ. Молекулярно-генетическое тестирование на мутации гена *MEFV* должно быть включено в алгоритм обследования, так как их наличие следует рассматривать как фактор, модифицирующий течение БК и ассоциированный с тяжестью заболевания и высоким риском развития осложнений. Препараты, эффективные при ССЛ (канакинумаб), могут не контролировать прогрессирование БК, а терапия, направленная на БК (адалимумаб, устекинумаб), не всегда купирует проявления ССЛ. Открытым остается вопрос о безопасности и эффективности комбинации биологических препаратов. Данное наблюдение подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода, разработки четких критериев оценки активности сочетанной патологии, дальнейших исследований по оптимизации терапии подобных случаев.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, *MEFV*, болезнь Крона, резистентность к колхицину, упадацитиниб, канакинумаб, устекинумаб

Для цитирования: Ганич Е.Г., Давыдов Д.А., Кузнецова Д.А., Горбачева Д.Ш., Сидоренко Д.В., Лапин С.В., Назаров В.Д., Девяткина Е.А., Щукина О.Б. Клиническое наблюдение болезни Крона с поздним дебютом семейной средиземноморской лихорадки. Альманах клинической медицины. 2025;53(4):217–225. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-014.

Поступила 14.02.2025; доработана 12.09.2025; принята к публикации 25.09.2025; опубликована онлайн 15.10.2025

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

Блезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся рецидивирующим течением, прогрессирующим поражением кишечной стенки и риском тяжелых осложнений [1]. В основе патогенеза БК лежит сложное взаимодействие генетических факторов, нарушений иммунного ответа и дисбиоза кишечника. Ключевую роль играют мутации в генах, регулирующих врожденный иммунитет (*NOD2 / CARD15*), аутофагию (*ATG16L1*) и воспалительные процессы (*NLRP3, IL23R*) [2]. Ряд авторов относит БК к полигенным аутовоспалительным заболеваниям, при которых нарушается работа инфламмосомы и усиливается реакция на кишечную микробиоту [2, 3].

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – аутовоспалительное заболевание, которое, в отличие от БК, является моногенным и связано с мутациями в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. Это приводит к неконтролируемому воспалению с эпизодами лихорадки, серозита и артрита [4]. ССЛ имеет четкую этническую принадлежность: главные носители патогенных вариантов *MEFV* – турки, армяне, евреи, а также коренные жители стран Средиземноморского региона (Южная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, страны Закавказья). В России ССЛ наиболее часто встречается среди представителей армянской и азербайджанской этнических групп [5]. Несвоевременная диагностика ССЛ может привести к развитию системного амилоидоза – одного из самых серьезных и поздних осложнений заболевания, которое возникает в результате отложения нерастворимого белка амилоида во внеклеточном матриксе тканей различных систем и органов, в частности почек, сердечно-сосудистой и нервной систем, легких, печени и ЖКТ [6].

Примечательно, что гены *MEFV* и *NOD2 / CARD15* локализованы на одной хромосоме (16p13), а их белковые продукты принадлежат к одному семейству белков и играют роль в регуляции апоптоза, высвобождении цитокинов и воспалении [7]. У пациентов с БК часто выявляют полиморфизм гена *MEFV*, что ассоциировано с более тяжелым течением болезни, внекишечными проявлениями и риском амилоидоза [8, 9]. Присутствие двух нозологий у одного пациента может создавать диагностические трудности вследствие схожести симптомов БК и ССЛ.

Представляем клинический случай мужчины армянской национальности с сочетанием ССЛ и стриктурирующей формы БК, свидетельствующий о важности генетического тестирования

и междисциплинарного подхода у пациентов с сочетанной аутоиммунной и аутовоспалительной патологией.

Клиническое наблюдение

Из анамнеза пациента Ч. известно, что в 2012 г. (в возрасте 32 лет) после эмоционального стресса он впервые отметил эпизоды дискомфорта в эпигастральной области и учащенного жидкого стула. В амбулаторных условиях обследовался у гастроэнтеролога. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены эрозивный дуоденит, поверхностный гастрит и гиперпластические эрозии антрального отдела желудка. По данным илеоколоноскопии (ИКС) зафиксированы множественные продольные язвы слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, в области илеоцекального клапана – отек слизистой и несколько язв под фибрином. При гистологическом исследовании биоптатов измененной слизистой выявлен хронический илеит. По совокупности данных установлен диагноз БК. Пациент получал препараты месалазина, курсы антибактериальной терапии, глюкокортикостероиды внутривенно с переходом на пероральный прием. Лечение способствовало временному улучшению самочувствия, однако сохранялся жидкий стул до 2–3 раз в сутки и дискомфорт в верхней части живота.

В дальнейшем с 2015 г. с частотой 2–3 раза в год возникали эпизоды динамической кишечной непроходимости, разрешающиеся самопроизвольно, однако длительное время пациент у гастроэнтеролога не наблюдался. В августе 2019 г. абдоминальная боль и вздутие живота усилились, уменьшился аппетит, увеличилась частота дефекации до 5 раз в сутки с жидким и кашицеобразным стулом, произошла немотивированная потеря массы тела до 7 кг в течение 2 месяцев.

Осенью 2019 г. (в возрасте 39 лет) пациент обратился в кабинет воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика им. И.П. Павлова» Минздрава России. При лабораторном обследовании выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 62 мм/ч (норма (N) – 2–15 мм/ч), С-реактивного белка (СРБ) до 63,01 мг/л (N ≤ 5 мг/л), фекального кальпротектина (ФК) до 1039 мкг/г (N ≤ 50 мкг/г). Результат ЭГДС: по большой кривизне тела желудка язвенный дефект 0,7 × 0,5 см, дно язвы под фибрином с налетом гематина, край умеренно приподнятый. Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка: эпителизирующаяся острая эрозия фундального отдела желудка, хронический фундальный гастрит со слабым воспалительным компонентом, минимальной активностью, обсеменения *Helicobacter pylori* не выявлено.



При ИКС наблюдалось сужение подвздошной кишки (на 5 см дистальнее баугиниевой заслонки), непроходимое для эндоскопа диаметром 12 мм, отек и гиперемия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки с утолщенными ворсинками и множественными сливными афтозно-язвенными дефектами под фибрином, а также деформация илеоцекального клапана с формированием на поверхности плоских язвенных дефектов до 1,0–1,5 см (9 баллов по SES-CD (англ. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – Простая эндоскопическая шкала БК)). При гистологическом исследовании обнаружен хронический сегментарный эрозивно-язвенный илеит с фокально выраженным воспалительным компонентом и высокой активностью, толстокишечной метаплазией эпителия; хронический сегментарный эрозивно-язвенный баугинит с фокально выраженным воспалительным компонентом и высокой активностью, распространенной воспалительной инфильтрацией в подслизистом слое, без признаков гранулематозного компонента; поверхностный колит с минимальным воспалительным компонентом, без активности. По данным магнитно-резонансной энтерографии выявлены признаки стриктурирующей формы БК умеренной активности (по классификации J.Panes) с поражением дистальных петель и терминального отдела подвздошной кишки (рис. 1).

По результатам выполненного обследования подтверждено предположение о стриктурирующей форме БК с тяжелым прогрессирующим течением. В связи с высокой клинической, лабораторной и эндоскопической активностью БК принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии с последующим плановым оперативным вмешательством, и 14.11.2019 инициирована терапия ингибитором фактора некроза опухоли α (ФНО- α) адалимумабом (препарат Хумира) 160–80 мг подкожно с клиническим и лабораторным ответом. Далее пациент получал поддерживающую терапию адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Достигнуто клиническое улучшение: прошли боли, стул стал кашицеобразный, 2–3 раза в сутки. При контрольной ИКС 23.01.2020 выявлена положительная динамика воспалительных изменений слизистой с сохранением субкомпенсированной стриктуры терминального отдела подвздошной кишки (6 баллов по SES-CD).

Несмотря на положительную клиническую, лабораторную и эндоскопическую динамику на фоне терапии адалимумабом, получаемой с февраля по июнь 2020 г., примерно 2 раза в месяц на фоне переохлаждения отмечались эпизоды приступов острой спастической боли в животе с иррадиацией в спину, не купируемой приемом спазмолитиков. В контрольных анализах во время приступов регистрировались нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – $14,4 \times 10^9/\text{л}$) и повышение СРБ до 18,7 мг/л. Данные клинико-лабораторные

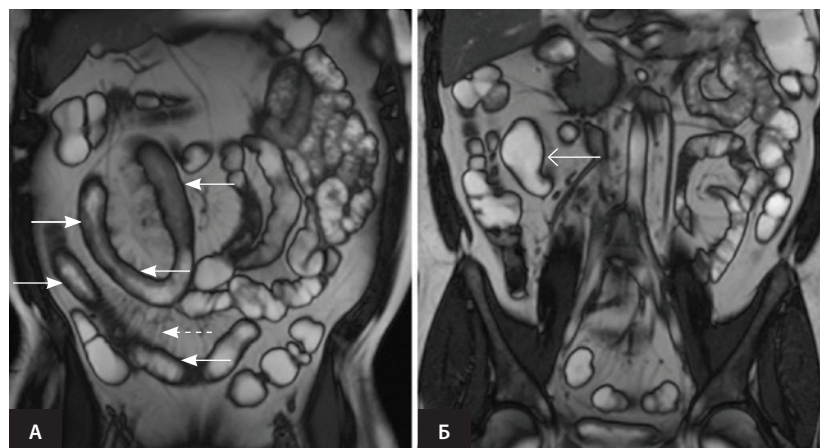


Рис. 1. Магнитно-резонансная энтерография (01.10.2019), T1-взвешенное изображение после внутривенного контрастного усиления (гадобутрол, 5 мл), фронтальная проекция: **А** – асимметричное утолщение стенки в дистальных петлях подвздошной кишки и терминальном отделе подвздошной кишки (сплошные стрелки), незначительно выраженная сосудистая реакция брыжейки (пунктирная стрелка); **Б** – прстенотическое расширение подвздошной кишки перед местом поражения (открытая стрелка)

проявления, а также факт армянской этнической принадлежности пациента заставили задуматься о наличии у него ССЛ. Выполнено молекулярно-генетическое тестирование на определение мутаций гена *MEFV*, по результатам которого выявлен патогенный гомозиготный генотип с.2177T>C; р.Val726Ala. В июне 2020 г. пациент консультирован ревматологом. Подтвержден диагноз ССЛ с типичными неполными атаками, соответствующими I фенотипу заболевания [10], назначена терапия колхицином 1,0–1,5 мг в сутки. Однако на фоне постоянного приема препарата приступы абдоминальной боли сохранялись.

К сентябрю 2020 г. пациент начал отмечать постепенное ухудшение самочувствия в виде возвращения разлитой абдоминальной боли, в том числе в ночное время, и увеличения кратности стула до 6 раз в сутки. При этом атаки ССЛ сохранялись с прежней частотой. В связи с хорошей приверженностью и переносимостью терапии доза колхицина была увеличена до 3,0 мг в сутки, но без эффекта. Во время очередной инъекции адалимумаба (23-е введение) выполнено исследование остаточной концентрации препарата в крови – 2,6 мкг/мл (низкие значения), ввиду чего доза адалимумаба была увеличена до 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно, также без улучшения. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии (повышение СРБ, сохранение приступов боли в животе) пациент был повторно консультирован ревматологом, принято решение о назначении генно-инженерной биологической терапии блокатором интерлейкина-1 канакиумабом (препарат Иларис).

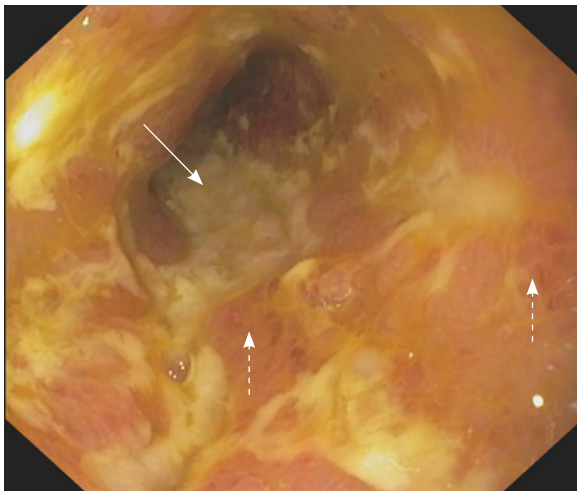


Рис. 2. Эндоскопия от 08.04.2022: множественные сливающиеся эрозии и язвы под фибрином (сплошная стрелка), участки гиперемии слизистой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки (пунктирные стрелки)

В начале февраля 2021 г. терапия адалимумабом была отменена, 17.02.2021 инициирована терапия канакинумабом 150 мг 1 раз в 4 недели подкожно и снижена доза колхицина до 1,5 мг в сутки. На этом фоне пациент отметил полное прекращение атак ССЛ. После отмены адалимумаба через несколько месяцев стали рецидивировать эпизоды динамической кишечной непроходимости. Пациент отказывался от проведения хирургического лечения и в течение последующих 2 лет продолжал наблюдаться у гастроэнтеролога. Периодически на фоне болевого синдрома в анализах отмечалось повышение СРБ. Получал курсы метронидазол, преднизолон внутривенно, с временным положительным эффектом. Продолжалась также терапия



Рис. 3. Фото операционного материала. Препарат тонкой кишки со стриктурами и феноменом «ползучий жир»

канакинумабом 1 раз в 4 недели с полным контролем атак ССЛ. В апреле 2022 г. выполнена энтероскопия, выявлены единичные эрозии проксимального отдела подвздошной кишки, множественные язвы терминального отдела подвздошной кишки, стриктура илеоцекального клапана (рис. 2). Пациент согласился на оперативное вмешательство.

В условиях хирургического отделения СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» 02.03.2023 пациенту выполнена резекция слепой кишки, 100 см подвздошной кишки с формированием илеоасцендоанастомоза по поводу множественных стриктур подвздошной кишки (рис. 3). Последнее введение канакинумаба выполнено 10.03.2024.

В рамках профилактики послеоперационного рецидива и контроля приступов ССЛ по совместно с ревматологом решению 17.03.2023 назначен прием селективного ингибитора янус-киназы 1-го типа (JAK-1) упадацитиниба (препарат Ранвэк) 30 мг в сутки. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации стула и набора веса. Приступов ССЛ не было. В контрольных анализах признаков системной воспалительной активности и лейкоцитоза не наблюдалось.

В конце июня 2023 г. на фоне продолжающейся терапии упадацитинибом 30 мг возник послеоперационный рецидив БК (ослабление и учащение стула, появление потливости, СРБ – 11,1 мг/л, ФК – 549 мкг/г). По данным видеокапсульной эндоскопии: афтозно-язвенное поражение проксимальных отделов тощей кишки до зоны анастомоза, язвенное поражение зоны неоицеума. В связи с неэффективностью ингибитора JAK-1 в рамках профилактики послеоперационного рецидива 26.07.2023 инициирована терапия ингибитором интерлейкина-12/23 устекинумабом (препарат Стелара), с переходом на поддерживающую терапию по 90 мг каждые 8 недель подкожно, с улучшением самочувствия.

В октябре 2023 г. в рамках оценки уровня системного и кишечного воспалительного ответа и мальабсорбции желчных кислот выполнено определение содержания ФК – 287,69 мкг/г, сывороточного амилоида А в крови – 19,2 мг/мл ($N \leq 10$ мг/мл), желчных кислот в стуле – 105,25 мкмоль/г ($N \leq 7,0$ мкмоль/г) и ионного дефицита в стуле – до 25,36 мОсмоль/кг ($N = 50-125$ мОсмоль/кг). Полученные результаты указывают на умеренный воспалительный процесс в кишечнике, риск развития вторичного амилоидоза и выраженную мальабсорбцию желчных кислот после перенесенной илеоцекальной резекции. В целях генетического подтверждения ССЛ, исключения других моногенных аутовоспалительных заболеваний и обнаружения дополнительных модифицирующих генетических факторов, ассоциированных с БК, выполнено молекулярно-генетическое



тестирование с использованием панели генов при ауто-воспалительных заболеваниях (*MEFV*, *MVK*, *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *NOD2*, *LPIN2*, *PLCG2*, *PSTPIP1*, *IL1RN*, *IL10RA* и *IL10RB*) с помощью метода NGS (англ. next generation sequencing – секвенирование следующего поколения). Подтвержден патогенный гомозиготный вариант с.2177T>C; p.Val726Ala гена *MEFV*. При этом в других исследованных генах патогенных и вероятно патогенных вариантов не обнаружено.

В январе 2024 г. зафиксировано нарастание лабораторной активности заболевания: ФК – 681,9 мкг/г, СРБ – 16,6 мг/л ($N \leq 5,0$ мг/л). По результатам капсульной эндоскопии 04.03.2024: БК; эндоскопическая активность; распространенное поражение: желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая, подвздошная кишка (неоилеум), толстая кишка; положительная динамика (уменьшение размера язв) в сравнении с предыдущим исследованием.

В связи с признаками потери ответа на устекинумаб проведена оптимизация терапии в виде сокращения интервала введения препарата до 4 недель, с положительной лабораторной динамикой. В настоящее время продолжается поддерживающая терапия устекинумабом (90 мг подкожно каждые 4 недели), но без достижения эндоскопической ремиссии БК. При этом отсутствуют атаки ССЛ, пациент продолжает прием колхицина 3,0 мг/сут. Однако лабораторно сохраняется активность ССЛ: кальпротектин (S100 A8/A9) в крови – 14,98 мкг/мл ($N \leq 2,9$ мкг/мл), сывороточный амилоид А – 32,3 мкг/мл ($N \leq 10$ мкг/мл). Обсуждалось, но не было принято решение о назначении двух таргетных препаратов по двум нозологиям. Пациент находится под динамическим наблюдением гастроэнтеролога и ревматолога, ведется обсуждение тактики, в том числе рассматриваются альтернативные терапевтические подходы.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении описано редкое сочетание БК с поздним дебютом ССЛ. Оба заболевания имеют общие клинические и биологические характеристики: боль в животе, диарея, лихорадка, артралгия, хроническое рецидивирующее течение и воспалительный характер поражения, связанный с нейтрофильной инфильтрацией в месте повреждения и нарушением регуляции апоптоза [11]. Наличие патогенных вариантов гена *MEFV* многими исследователями предложено рассматривать в качестве дополнительного неблагоприятного фактора, оказывающего модифицирующее воздействие на течение ВЗК [7, 12, 13]. При этом, учитывая этнический характер распространенности ССЛ, у пациентов с ВЗК в армянской популяции рекомендуется выполнение генетического тестирования *MEFV*,

особенно в случаях атипичного течения ВЗК, резистентного к традиционному лечению, и недифференцированного колита [13].

Выявленный у нашего пациента патогенный гомозиготный вариант с.2177T>C; p.Val726Ala в гене *MEFV* является одним из трех генотипов, связанных с поздним дебютом ССЛ. Позднее начало ССЛ по сравнению с дебютом в возрасте до 40 лет ассоциировано с более легким фенотипом заболевания, характеризующимся значительно меньшей частотой лихорадки, кожных проявлений и болей в груди [14].

Вместе с тем представляют интерес данные о так называемом энтероколите, ассоциированном с геном *MEFV*, который клинически и эндоскопически имитирует ВЗК и отвечает на терапию колхицином. Показано, что псевдополипозоподобные и правосторонние поражения слизистой оболочки толстой кишки, подобные таковым при язвенном колите, с вовлечением прямой кишки могут быть признаками эндоскопической картины ССЛ с энтероколитом [15]. В исследованиях Т.Kitade и соавт. [16] и А.Demig и соавт. [17] эндоскопическая картина поражения тонкой кишки при ССЛ характеризовалась покраснением, наличием афт, эрозий и язв. Вовлечение терминального отдела подвздошной кишки описано у японских [18] и турецких пациентов с ССЛ [19]. Кроме того, несмотря на растущее число зарегистрированных случаев, клинические и эндоскопические признаки энтероколита, связанного с патогенными вариантами гена *MEFV*, остаются неясными. В описанном нами клиническом наблюдении мы можем говорить о двух заболеваниях – БК и ССЛ с поздним дебютом, так как помимо эпизодов острого живота с некоторой задержкой стула, типичных для ССЛ, клиническая картина характеризовалась хронической диареей и абдоминальной болью, перианальными проявлениями, а распространенное трансмуральное поражение кишечника в итоге привело к стриктурирующим осложнениям болезни, потребовавшим хирургического вмешательства. В пользу сочетания заболеваний свидетельствует разнонаправленный эффект терапевтического вмешательства: так, в данном случае терапия канакинумабом оказалась высокоэффективным средством подавления атак ССЛ, но не приводила к замедлению прогрессирования поражения кишечника в рамках БК.

Хроническое течение активного воспалительного процесса с повышением содержания сывороточного амилоида А в крови пациента

приводит к развитию вторичного АА-амилоидоза. Кишечный амилоидоз может проявляться болью в животе, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции, тяжелой диареей и интестинальной псевдообструкцией, реже – иметь бессимптомное течение [20]. Увеличение содержания желчных кислот в стуле пациента указывает на нарушение их всасывания, обусловленное резекцией протяженного участка подвздошной кишки, что клинически проявляется хологенной диареей [21].

Сочетание индивидуальных стратегий лечения – основополагающий подход при БК и ССЛ. Показано, что тяжесть БК увеличивается при наличии патогенных вариантов гена *MEFV* и, более того, использование традиционных методов лечения (не генно-инженерной биологической терапии) не позволяет достичь клинической ремиссии [7]. В некоторых случаях активность ВЗК у пациента с наличием патогенных вариантов в гене *MEFV* не могла контролироваться до начала лечения колхицином [15, 22].

Ведение ССЛ и ВЗК у одного пациента сопряжено с необходимостью комплексного подхода с учетом безопасности назначаемой терапии. Колхицин используется в первой линии терапии ССЛ и в большинстве случаев позволяет достигнуть полного клинического и лабораторного ответа. Колхицин-резистентное течение ССЛ наблюдается в 5–10% случаев. Однако при хорошей переносимости данный препарат рекомендуется назначать всем пациентам с ССЛ, так как он обладает доказанной эффективностью в профилактике системного АА-амилоидоза [23]. Известно, что колхицин нередко ассоциирован с желудочно-кишечной токсичностью (тошнота, рвота, диарея и боль в животе), что может осложнить ведение пациента с ВЗК [24].

Ингибиторы ФНО- α , включая адалимумаб, широко применяются в терапии ВЗК. Согласно клиническим рекомендациям EULAR (англ. European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) (2016), препараты этого класса могут контролировать атаки ССЛ вплоть до достижения полной ремиссии у пациентов с резистентностью к колхицину [25]. Стоит отметить, что количество исследований, посвященных изучению ингибиторов ФНО- α при ССЛ, ограничено, и большинство данных получено из описания отдельных клинических случаев или небольших обсервационных исследований [26].

Несмотря на то что ингибиторы ФНО- α продемонстрировали эффективность у пациентов с ССЛ, доказательная база по ним менее обширна

по сравнению с препаратами, таргетно воздействующими на интерлейкин-1 β , которые показывают более стабильные результаты в терапии ССЛ. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы CLUSTER, клинический ответ на канакинумаб к 16-й неделе наблюдался у 61% пациентов по сравнению с 6% в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом ремиссия заболевания (определяемая как значение индекса активности аутовоспалительных заболеваний < 10) была достигнута у 52% пациентов [27]. Результаты нерандомизированных и обсервационных исследований также подтверждают высокую эффективность канакинумаба при ССЛ [28]. На основании этих данных препарат рекомендован в качестве терапии второй линии при колхицин-резистентных формах ССЛ, что и определило наш выбор после неэффективности адалимумаба. Тем не менее на фоне достижения контроля над симптомами ССЛ мы наблюдали клиническое и эндоскопическое прогрессирование БК после отмены адалимумаба. В то время как экспериментальные данные свидетельствуют о вовлечении интерлейкина-1 в патогенез ВЗК [29], клинические наблюдения выявляют парадоксальный эффект: в ряде случаев прием ингибиторов ИЛ-1 β ассоциирован с дебютом ВЗК или обострением существующего заболевания. Таким образом, при сочетании ССЛ и БК применение антагонистов интерлейкина-1 β требует особой осторожности, так как их профиль эффективности и безопасности при коморбидной патологии остается недостаточно изученным.

У нашего пациента после хирургического вмешательства канакинумаб был отменен. В качестве профилактики послеоперационного рецидива БК был выбран ингибитор JAK-1 упадацитиниб, что обусловлено данными о сохранении его эффективности во второй и последующих линиях терапии [29]. Кроме того, известно о 6 случаях назначения неселективного ингибитора JAK тофацитиниба при ССЛ, при этом у 3 пациентов был отмечен полный ответ и у 3 – частичный [30]. На момент написания данной статьи (январь 2025 г.) в литературе (поиск производился по PubMed, Google Scholar, eLibrary) отсутствуют свидетельства применения упадацитиниба при ССЛ. Примечательно, что на фоне его приема у нашего пациента не отмечалось атак ССЛ. Однако в связи с неэффективностью ингибитора JAK-1 в рамках профилактики послеоперационного рецидива была проведена смена



поддерживающей терапии на ингибитор интерлейкина-12/23 устекинумаб.

Заключение

Наше клиническое наблюдение иллюстрирует диагностические и терапевтические сложности при позднем дебюте ССЛ в сочетании с БК, что обусловлено сходством патогенетических механизмов и клинических проявлений. У пациентов с ВЗК, особенно определенных этнических групп, молекулярно-генетическое тестирование на ССЛ следует включать в алгоритм дифференциальной диагностики аутовоспалительных синдромов даже в отсутствие типичной симптоматики.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.Г. Ганич, Д.А. Давыдов – курация, лечение пациента, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста; Д.А. Кузнецова – получение, анализ и интерпретация клинико-лабораторных результатов исследования пациента, анализ данных литературы, подготовка и написание текста; Д.Ш. Горбачева – курация и хирургическое лечение пациента, редактирование итогового варианта

Выявление патогенного варианта р.V726A гена *MEFV* следует рассматривать как значимый модифицирующий фактор течения БК, ассоциированный с повышенной тяжестью заболевания, недостаточным ответом на иммуносупрессивную терапию, высоким риском осложнений (включая вторичный амилоидоз), неблагоприятным хирургическим прогнозом.

В настоящее время не выработана дефиниция низкой активности ССЛ, не ясен долгосрочный прогноз. Кроме того, не определены показания для назначения двух генно-инженерных биологических препаратов в случае сочетания ССЛ и ВЗК, как у нашего пациента. ©

текста; Д.В. Сидоренко – выполнение и интерпретация молекулярно-генетического обследования пациента; С.В. Лапин – переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи, редактирование текста; В.Д. Назаров – анализ и интерпретация результатов лабораторного обследования пациента, анализ данных литературы; Е.А. Девяткина – сбор биоматериала, подготовка и выполнение молекулярно-генетического обследования пациента; О.Б. Щукина – курация пациента, диагностический мониторинг и лечение пациента, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантирую, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит Собко Виктора Юрьевича за консультирование и предоставление фотографий магнитно-резонансной энтерографии, Григоряна Вадима Виравовича за предоставление фотографий операционного материала.

Список литературы / References

- Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–122. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
- Padoan A, Musso G, Contran N, Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5534–5557. doi: 10.3390/cimb45070350.
- Abacar K, Macleod T, Direskeneli H, McGonagle D. How underappreciated autoinflammatory (innate immunity) mechanisms dominate disparate autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2024;15:1439371. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439371.
- Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, Volpi S, Caorsi R, Gattorno M. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584.
- Костик ММ, Жогова ОВ, Лагунова НВ, Ивановский СВ, Колобова ОЛ, Мельникова ЛН. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(5):371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953.
- Kostik MM, Zhogova OV, Lagunova NV, Ivanovskiy SV, Kolobova OL, Melnikova LN. [Familial Mediterranean fever: Current approaches to diagnosis and treatment]. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):371–380. Russian. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953.
- Mirioglu S, Uludag O, Hurdogan O, Kumru G, Berke I, Doumas SA, Frangou E, Gul A. AA Amyloidosis: A contemporary view. *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26(7):248–259. doi: 10.1007/s11926-024-01147-8.
- Sahin S, Gulec D, Günay S, Cekic C. Evaluation of the clinical effects and frequency of MEFV gene mutation in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:5538150. doi: 10.1155/2021/5538150.
- Papadopoulos VP, Antoniadou C, Ritis K, Skendros P. MEFV mutations in IBD patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(1):85–97. doi: 10.15403/jgld-4070.
- Akyuz F, Besisik F, Ustek D, Ekmekci C, Uyar A, Pinarbasi B, Demir K, Ozdil S, Kaymakoglu S, Boztas G, Mungan Z, Gul A. Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(3):e23–e27. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182597992.
- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoim-*

- mun Rev. 2012;12(1):31–37. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.019.
11. Villani AC, Lemire M, Louis E, Silverberg MS, Collette C, Fortin G, Nimmo ER, Renaud Y, Brunet S, Libioulle C, Belaiche J, Bitton A, Gaudet D, Cohen A, Langelier D, Rioux JD, Arnott ID, Wild GE, Rutgeerts P, Satsangi J, Vermeire S, Hudson TJ, Franchimont D. Genetic variation in the familial Mediterranean fever gene (MEFV) and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One*. 2009;4(9):e7154. doi: 10.1371/journal.pone.0007154.
 12. Fidler HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):411–416. doi: 10.1097/00005792-200211000-00001.
 13. Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, Bar-Meir S, Avidan B, Shinar Y. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):338–343. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40810.x.
 14. Kriegshäuser G, Enko D, Hayrapetyan H, Atoyian S, Oberkanins C, Sarkisian T. Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Genet Med*. 2018;20(12):1583–1588. doi: 10.1038/gim.2018.46.
 15. Saito D, Hibi N, Ozaki R, Kikuchi O, Sato T, Tokunaga S, Minowa S, Ikezaki O, Mitsui T, Miura M, Sakuraba A, Hayashida M, Miyoshi J, Matsura M, Nakase H, Hisamatsu T. MEFV gene-related enterocolitis account for some cases diagnosed as inflammatory bowel disease unclassified. *Digestion*. 2020;101(6):785–793. doi: 10.1159/000502640.
 16. Kitade T, Horiki N, Katsurahara M, Totoki T, Harada T, Tano S, Yamada R, Hamada Y, Inoue H, Tanaka K, Gabazza EC, Hayashi H, Tanaka M, Takei Y. Usefulness of small intestinal endoscopy in a case of adult-onset familial Mediterranean fever associated with jejunoileitis. *Intern Med*. 2015;54(11):1343–1347. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3690.
 17. Demir A, Akyüz F, Göktürk S, Evirgen S, Akyüz U, Örmeci A, Soyer Ö, Karaca C, Demir K, Gundogdu G, Güllüoğlu M, Erer B, Kamalı S, Kaymakoglu S, Besisik F, Gül A. Small bowel mucosal damage in familial Mediterranean fever: Results of capsule endoscopy screening. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(12):1414–1418. doi: 10.3109/00365521.2014.976838.
 18. Asakura K, Yanai S, Nakamura S, Kawaski K, Eizuka M, Ishida K, Endo M, Sugai T, Migita K, Matsumoto T. Familial Mediterranean fever mimicking Crohn disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(1):e9547. doi: 10.1097/MD.00000000000009547.
 19. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):498–502. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827dd763.
 20. Bathobakae L, Ansari N, Mahmoud A, Hasan S, Yuridullah R, Qayyum S, Rae S. Gastric, colonic, and rectal amyloidosis in the setting of familial Mediterranean fever: A unique cause of intractable diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med*. 2024;2024:6679725. doi: 10.1155/2024/6679725.
 21. Кузнецова ДА, Лапин СВ, Губонина ИВ. Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2023;51(1):1–13. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007. Kuznetsova DA, Lapin SV, Gubonina IV. [Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):1–13. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007.
 22. Sag E, Demir F, Erçin ME, Kalyoncu M, Cakir M. Neonatal ulcerative colitis associated with familial Mediterranean fever: A case report. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):137–140. doi: 10.1007/s00296-017-3848-5.
 23. Yildirim D, Kardas RC, Gun M, Kaya B, Vasi I, Duran R, Karadeniz H, Avanoğlu Guler A, Kucuk H, Erden A, Goker B, Ozturk MA, Tufan A. Colchicine-intolerant familial Mediterranean fever patients: A comparative study between different colchicine doses and IL-1 inhibitor monotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2024;128:111491. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111491.
 24. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7.
 25. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
 26. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2711–2724. doi: 10.1093/rheumatology/keaa205.
 27. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapçopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
 28. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Crohn disease worsened by anakinra administration. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):276–277. doi: 10.1097/01.RHU.0000081265.06408.e4.
 29. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА, Варданян АВ, Нанаева БА, Адамян ЛВ, Драпкина ОМ, Намазова-Баранова ЛС, Разумовский АЮ, Ревিশвили АШ, Хатьков ИЕ, Шабунин АВ, Ливзан МА, Сажин АВ, Тимербулатов ВМ, Хлынова ОВ, Абдуганиева ДИ, Абдулхакон РА, Александров ТЛ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Аносов ИС, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Болихов КВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Долгушина АИ, Жигалова ТН, Каграманова АВ, Кашников ВН, Князев ОВ, Костенко НВ, Ликатов АА, Ломкина ЕЮ, Лоранская ИД, Макачук ПА, Мингазов АФ, Москалев АИ, Назаров ИВ, Никитина НВ, Одинцова АХ, Омеляновский ВВ, Осипенко МФ, Ощепков АВ, Ситки СИ, Скалинская МИ, Сурков АН, Сушков ОИ, Тарасова ЛВ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щербакова ОВ, Щукина ОБ, Шкурко ТВ, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Родоман ГВ, Сегаль АМ. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49. Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA, Vardanyan AV, Nanaeva BA, Adamyan LV, Drapkina OM, Namazova-Baranova LS, Razumovsky AYU, Revishvili ASH, Khatkov IE, Shabunin AV, Livzan MA, Sazhin AV, Timerbulatov VM, Khlynova OV, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Aleksandrov TL, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Anosov IS, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Dolgushina AI, Zhigalova TN, Kagramanova AV, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Likutov AA, Lomakina EY, Loranskaya ID, Mingazov AF, Moskaev AI, Nazarov IV, Nikitina NV, Odintsova AH, Omelyanovsky VV, Osipenko MF, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Rodoman GV, Segal AM, Sitkin SI, Skalinskaya MI, Surkov AN, Suschkov OI, Tarasova LV, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shcherbakova OV, Shchukina OB, Shkurko TV, Makarchuk PA. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
 30. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Burmester G, Pankow A, Krusche M. Effectiveness and safety of JAK inhibitors in autoinflammatory diseases: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:930071. doi: 10.3389/fmed.2022.930071.



A clinical case of Crohn's disease with late-onset familial Mediterranean fever

E.G. Ganich¹ • D.A. Davydov¹ • D.A. Kuznetsova¹ • D.Sh. Gorbacheva¹ • D.V. Sidorenko¹ • S.V. Lapin¹ • V.D. Nazarov¹ • Ye.A. Deviatkina¹ • O.B. Shchukina¹

A rare co-occurrence of Crohn's disease (CD) and familial Mediterranean fever (FMF) is a complex comorbidity with similarities in their immune pathophysiology and clinical manifestations. This case highlights the challenges in differential diagnosis and therapeutic dilemmas arising from the need to simultaneously manage two immune-mediated diseases.

We report a clinical case of an Armenian man with recurrent abdominal pain, chronic diarrhea, episodes of dynamic intestinal obstruction and weight loss. His examination at the age of 39 years revealed signs of systemic inflammation, such as increased erythrocyte sedimentation rate to 62 mm/h, C-reactive protein level to 63 mg/l, and fecal calprotectin to 1039 micrograms/g. Endoscopic examination showed gastric ulcers (0.7 × 0.5 cm), an ileum stricture impenetrable with an endoscope, as well as multiple ulcers of the terminal ileum (SES-CD 9 points). The histological report concluded on chronic ulcerative ileitis with high activity. After one year, the results of molecular genetic testing showed a homozygous pathogenic variant of the *MEFV* c.2177T>C gene (p.Val726Ala) was identified, confirming FMF with persistent activity (serum amyloid A was increased to 32.3 micrograms/ml). The patient was diagnosed with stricturing CD with severe progressive course (A2L1L4B2p) and colchicine-resistant FMF. For CD, the patient consecutively treated with adalimumab, upadacitinib, and ustekinumab with partial response and subsequent ileocecal resection. For FMF, he received colchicine without an effect and canakinumab with complete cessation of attacks. Administration of two targeted agents for two diseases was discussed, but no final decision was taken. By the time of writing this

manuscript (January 2025), the patient retained the endoscopic activity of CD with no attacks FMF under treatment with ustekinumab and colchicine.

In patients with Crohn's disease, particularly those of Armenian descent, presenting with atypical abdominal pain and treatment resistance, FMF should be excluded. Molecular genetic testing for *MEFV* mutations should be included into the diagnostic workup, as their presence should be regarded as a CD modifying factor associated with the disease severity and complication risks. FMF-effective drugs (e.g., canakinumab) may not control CD progression, while CD-targeted therapies (adalimumab, ustekinumab) may not fully resolve FMF manifestations. The safety and efficacy of combining biologics remain unresolved. This case underscores the need for a multidisciplinary approach, development of clear criteria to assessing the activity of combined disease, and further research to optimize treatment strategies.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV*, Crohn's disease, colchicine resistance, upadacitinib, canakinumab, ustekinumab

For citation: Ganich EG, Davydov DA, Kuznetsova DA, Gorbacheva DSh, Sidorenko DV, Lapin SV, Nazarov VD, Deviatkina YeA, Shchukina OB. A clinical case of Crohn's disease with late-onset familial Mediterranean fever. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(4):217–225. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-014.

Received February 14, 2025; revised September 12, 2025; accepted for publication September 25, 2025; published online October 15, 2025

Patient's consent

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in an anonymized form and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

E.G. Ganich, D.A. Davydov, patient management and treatment, collection and analysis of the literature data, text writing and editing; D.A. Kuznetsova, performance, analysis and interpretation of clinical laboratory results, analysis of the literature data, text preparation and writing; D.Sh. Gorbacheva, patient management and surgery, editing of the final version of the manuscript; D.V. Sidorenko, performance and interpretation of molecular genetic tests; S.V. Lapin, processing of important scientific and intellectual content, text editing; V.D. Nazarov, analysis and interpretation of the laboratory results, literature data analysis; Ye.A. Deviatkina, collection of biological samples, preparation and conduction of molecular genetic assessments; O.B. Shchukina, patient management and treatment, diagnostic follow-up, editing and approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge V. Yu. Sobko for advice and submission of magnetic resonance enterography imaging and V.V. Grigoryan for the photos of surgical samples.

Ekaterina G. Ganich – MD, Gastroenterologist, Inflammatory Bowel Disease Unit of the Outpatient Clinic¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

✉ Ul. Lva Tolstogo 6–8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: dr.ganich@yandex.ru

Denis A. Davydov – MD, PhD, Rheumatologist, Cardiology Department No. 2, Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Scientific and Clinical Research Center, Assistant, Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernomirskiy with Clinic¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5524-1616>. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

Daria A. Kuznetsova – MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-354X>. E-mail: lariwar@mail.ru

Dina Sh. Gorbacheva – MD, Coloproctologist, Inflammatory Bowel Disease Unit of the Outpatient Clinic¹; ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-2407-9641>. E-mail: dinadoc9@gmail.com

Darya V. Sidorenko – Laboratory Geneticist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8503-0759>. E-mail: si-do-renko@mail.ru

Sergey V. Lapin – MD, PhD, Head of the Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Vladimir D. Nazarov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9354-8790>. E-mail: nazarov19932@mail.ru

Yekaterina A. Deviatkina – Postgraduate Student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, Laboratory Geneticist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1905-3324>. E-mail: e.deviatkina@list.ru

Olksana B. Shchukina – MD, PhD, Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Inflammatory Bowel Disease Unit of the Outpatient Clinic¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8402-0743>. E-mail: burmao@gmail.com

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ul. Lva Tolstogo, 6–8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

