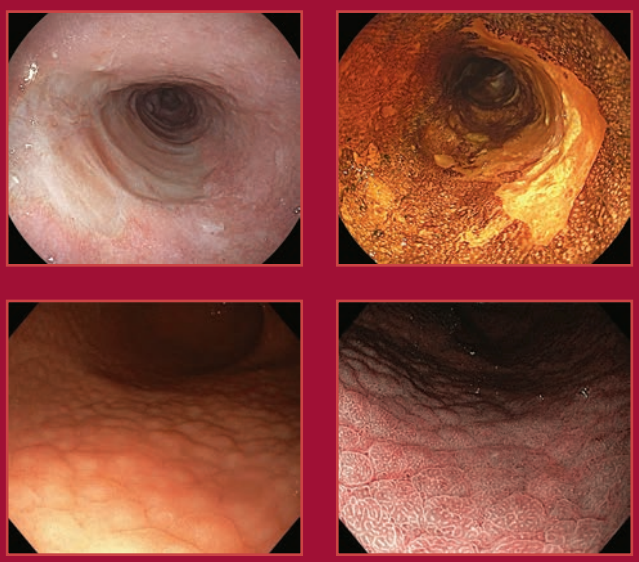
ISSN 2305-2260 (Print)
ISSN 2309-1563 (Online)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

RUSSIAN JOURNAL OF EVIDENCE-BASED GASTROENTEROLOGY

Научно-практический журнал Том 14 • № 1 • 2025
Основан в 2011 г.

mediasphera.ru



Эффективность Киотской классификации признаков гастрита в диагностике инфекции Helicobacter pylori

Evaluating the efficacy of the Kyoto classification of gastritis in diagnosing Helicobacter pylori infection

Первичные нарушения синтеза желчных кислот

Primary bile acid synthesis disorders

МЕДИА СФЕРА

Учредители:
Издательство «Медиа Сфера»;
Общество специалистов доказательной медицины

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, Scopus

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Доказательная гастроэнтерология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям внутренние болезни, гастроэнтерология, хирургия, онкология

Издательство «Медиа Сфера»:
127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: +7 (495) 482-4329
Факс: +7 (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238, Москва, а/я 54, Медиа Сфера.
Отдел рекламы:
Тел.: +7 (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: +7 (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией М.Е. Жарова.
Тел.: +7 (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера».
Компьютерный набор и верстка:
Л.С. Монахова, Е.Л. Коган
Корректоры: Д.П. Богданова

К публикации принимаются статьи, подготовленные только в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя— издательства «Медиа Сфера».

Подписной индекс по каталогу «Почты России»
ПМ007

Подписано в печать 21.03.2025
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 16,5
Заказ 891
Отпечатано в типографии «WAYprint»

ISSN 2305-2260 (Print)
ISSN 2309-1363 (Online)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

2025 **Том 14, №1**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор **Е.Л. Никонов**, д.м.н., проф.,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва
Отв. секретарь **М.Е. Жарова**, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.А. Алексеенко, д.м.н., проф., Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск;
Д.Н. Андреев, к.м.н, доц., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва;
Б.Н. Башанкаев, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва;
Р. Бишопс, проф. Университетская больница г. Левен, Бельгия;
Д.С. Бордин, д.м.н., проф., Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва;
А. Бреденурд, проф., Амстердамский университет, Нидерланды;
С.А. Булгаков, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва;
В.В. Веселов, д.м.н., проф., Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Москва;
В.В. Власов, д.м.н., проф., Высшая школа экономики, Москва;
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва;
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф. РАН, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва;
Е.А. Дробязгин, д.м.н., доц., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;
И.А. Егорова, к.м.н., клиника «Хадасса» в Сколково, Москва;
О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, Москва;
И.О. Иваников, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва;
Т. Ито, проф., Медицинский университет Канадзава, Япония;
В.О. Кайбышева, к.м.н., доц., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва;
Х. Кашида, проф., Университет КИНДАЙ, Япония;
С.В. Кашин, к.м.н., Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль;
И.В. Киргизов, д.м.н., проф., Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва;
О.В. Князев, д.м.н., проф., Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва;
Р.О. Куваев, к.м.н., доц., Клиническая онкологическая больница, Ярославль;
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва;
М.А. Ливзан, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Омский медицинский университет, Омск;
И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, Москва;
И.А. Морозов, д.м.н., проф., Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва;
А.М. Нечипай, д.м.н., проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва;
О.Ш. Ойноткинова, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва;
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;
К.В. Пюрвеева, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва;
А. Репичи, проф., Клинический институт Уманитас, Италия;
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф., Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва;
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф., ООО «Он Клиник», Москва;
Ю. Сайто, проф., Национальный онкологический центр, Япония;
Ч. Хасан, д.м.н., проф., Больница Нуова Регина Маргерита, Италия;
А.В. Чжао, д.м.н., проф., Институт хирургии имени А.В. Вишневского, Москва;
В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
А.П. Эттингер, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва;
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA** Publishing House Moscow

ISSN 2305-2260 (Print)
ISSN 2309-1363 (Online)

MEDIA SPHERA Publishing House
Russian Society for Evidence-Based Medicine

RUSSIAN JOURNAL OF EVIDENCE-BASED GASTROENTEROLOGY

2025 **Vol. 14, No. 1**

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology is a quarterly peer-reviewed journal of evidence-based medicine. It was established in 2011 and is published by **MEDIA SPHERA Publishing House**.

Articles published in Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology are indexed in the following international databases of references and abstracts: Russian Science Citation Index — RSCI, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, Scopus.

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology is on the official List of leading peer-reviewed scientific journals and publications produced in the Russian Federation and commended by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the primary results of dissertation research for Candidate of Sciences and Doctor of Sciences degrees.

MEDIA SPHERA Publishing House
Dmitrovskoye shosse, 46/2, 4th Floor
Moscow, 127238, Russia
Tel: +7(495)482-4329,
Fax: (495)482-4312;
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:
MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow, 127238, Russia
Advertising: +7(495)482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7(495)482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:
Dmitrovskoye shosse, 46/2, 4th Floor
Moscow, 127238, Russia
Tel.: +7(495)482-4329
E-mail: profilmed@mediasphera.ru

Managing Editor: M.E. Zharova

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising and promotional materials. The views expressed by the authors do not necessarily reflect the views and opinions of the Editorial Board, the Editorial Council, or the editorial staff. Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's Terms of Service. The instructions to authors and the Terms of Service agreement can be viewed on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents or materials published in the Russian Journal of Preventive Medicine in any form without thewritten permission of MEDIA SPHERA Publishing House is prohibited.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: **Evgeny L. Nikonov**, MD, PhD,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
Executive secretaries: **Mariia E. Zharova**, MD, MSc, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
Sergei A. Alekseenko, MD, PhD, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
Dmitry N. Andreev, MD, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Badma N. Bashankaev, MD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia;
Raf Bisschops, MD, PhD, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium;
Dmitrii S. Bordin, MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
Albert J. Bredenoord, MD, PhD, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands;
Sergey A. Bulgakov, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Viktor V. Veselov, MD, PhD, A.N. Ryzhykh State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia;
Vasily V. Vlassov, MD, PhD, Higher school of Economics, Moscow, Russia;
Elena S. Vyuchnova, MD, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Konstantin G. Gurevich, MD, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Evgeniy A. Drobyazgin, MD, PhD, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
Irina A. Egorova, MD, PhD, Clinic «Hadassa» in Skolkovo, Moscow, Russia;
Oleg V. Zairatyants, MD, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Igor O. Ivanikov, MD, PhD, Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;
Tohru Itoh, MD, PhD, Kanazawa Medical University Hospital, Japan;
Hiroshi Kashida, MD, PhD, KINDAI University Osaka, Japan;
Valeriya O. Kaibysheva, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
Sergey V. Kashin, MD, PhD, Yaroslavl State Medical University, Russia;
Igor V. Kirgizov, MD, PhD, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;
Oleg V. Knyazev, MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
Roman O. Kuvaev, MD, PhD, Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;
Larisa V. Kudryavtseva, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Maria A. Livzan, MD, PhD, Omsk State Medical University, Omsk, Russia;
Igor V. Maev, MD, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Igor A. Morozov, MD, PhD, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products, Moscow, Russia;
Andrey M. Nechipai, MD, PhD, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Moscow, Russia;
Olga Sh. Oinotkinova, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Marina F. Osipenko, MD, PhD, Novosibirsk State Medical University Novosibirsk, Russia;
Kermen V. Pyurveeva, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Alessandro Repici, MD, PhD, Humanitas Research Hospital & University Milano, Italy;
Leonid M. Roshal, MD, PhD, Moscow Institute of Emergency Children's Surgery & Traumatology Moscow, Russia;
Vitaly G. Rumyantsev, MD, PhD, OOO «On Clinic» Moscow, Russia;
Yutaka Saito, MD, PhD, National Cancer Center Hospital Tokyo, Japan;
Aleksey V. Chzhao, MD, PhD, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;
Alexander P. Oettinger, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Vladimir L. Emanuel, MD, PhD, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
Emiliya P. Yakovenko, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Cesare Hassan, MD, PhD, Nuovo Regina Margherita Hospital Rome, Italy

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA** Publishing House Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кошманова А.Н., Йоргова Д.И., Вергус Е.С., Жарова М.Е., Никонов Е.Л.
Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода у взрослых: систематический обзор 5

Коржева И.Ю., Лактюнькина Е.Н., Козырь Л.В., Сызранцев А.Ю.
Эффективность Киотской классификации признаков гастрита в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* 29

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Машнин М.Ю.
Диагностическая значимость микробиоты кишечника и ее метаболитов в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с язвенным колитом 39

Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Глушаков Р.И., Бельских А.Н.
Профиль короткоцепочечных жирных кислот у больных на программном гемодиализе 47

Карелина А.М., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Петренко Н.В., Филиппов С.А.
Целиакия у мужчин 18—27 лет: новые данные о частоте и клинических особенностях 55

ОБЗОРЫ

Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Паршиков В.В., Доброквашин С.В., Измайлов А.Г.
Перспективы применения модуляторов регенерации при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки 63

Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Геворкян А.К.
Первичные нарушения синтеза желчных кислот 71

Волынец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Никитин А.В.
Пероксисомы и их роль в развитии заболеваний у детей 91

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Паратовская А.А., Агапов М.Ю., Белинская Н.А., Савостьянов Т.Ф., Топузов Э.Э.
Диагностика и лечение трех синхронных ранних плоскоклеточных карцином пищевода: клинический случай 104

Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Павлушин П.М., Грамзин А.В., Титова К.А.
Эндоскопическая цистогастростомия у пациентов детского возраста (серия клинических случаев) 111

Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В.
Два случая болезни спектра Целлвегера с мутациями в гене *PEX26* у близнецов 118

ORIGINAL ARTICLES

Koshmanova A.N., Yorgova D.I., Vergus E.S., Zharova M.E., Nikonov E.L.
Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus in adults: a systematic review 5

Korzheva I.Yu., Laktyun'kina E.N., Kozyr' L.V., Syzrantsev A.Yu.
Evaluating the efficacy of the Kyoto classification of gastritis in diagnosing *Helicobacter pylori* infection 29

Bikbavova G.R., Livzan M.A., Turchaninov D.V., Lisyutenko N.S., Romanyuk A.E., Mashnin M.Yu.
Diagnostic significance of the gut microbiota and its metabolites in cardiovascular risk assessment among patients with ulcerative colitis 39

Pyatchenkov M.O., Shcherbakov E.V., Trandina A.E., Glushakov R.I., Belskykh A.N.
Short-chain fatty acid profile in patients undergoing maintenance hemodialysis 47

Karelina A.M., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Petrenko N.V., Filippov S.A.
Celiac disease in men aged 18—27: new data on prevalence and clinical features 55

REVIEWS

Izmailov S.G., Lukoyanychev E.E., Parshikov V.V., Dobrokvashin S.V., Izmailov A.G.
Regenerative modulators use in the surgical treatment of anterior abdominal wall hernias 63

Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Skvortsova T.A., Nikitin A.V., Gevorkyan A.K.
Primary bile acid synthesis disorders 71

Volynets G.V., Khavkin A.I., Skvortsova T.A., Nikitin A.V.
Peroxisomes and their role in pediatric diseases 91

CASE REPORT

Paratovskaya A.A., Agapov M.Yu., Belinskaya N.A., Savostyanov T.F., Topuzov E.E.
Diagnosis and treatment of three synchronous early squamous cell carcinomas of the esophagus: case report 104

Drobayzgin E.A., Chikinev Yu.V., Pavlushin P.M., Gramzin A.V., Titova K.A.
Endoscopic cystogastrostomy in children (clinical series) 111

Volynets G.V., Skvortsova T.A., Nikitin A.V.
Two cases of Zellweger spectrum disorder with *PEX26* mutations in twins 118

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 5–28
https://doi.org/10.17116/dokgastro2025140115

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 5–28
https://doi.org/10.17116/dokgastro2025140115

Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода у взрослых: систематический обзор

© А.Н. КОШМАНОВА, Д.И. ЙОРГОВА, Е.С. ВЕРГУС, М.Е. ЖАРОВА, Е.Л. НИКОНОВ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) пищевода — редкие мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта. В литературе описано небольшое количество случаев ГИСО пищевода, однако систематизированных знаний крайне мало.

Цель исследования. Изучить этиологию, эпидемиологию и клиническую картину, факторы, влияющие на прогноз, оценить варианты диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ГИСО пищевода на основании данных научной литературы.

Материал и методы. Мы провели систематический поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Кокрановской библиотеки, eLibrary и CyberLeninka и включили статьи с 1988 по 2024 г. Дополнительно искали статьи в списках литературы, рекомендованных и вручную по ссылкам.

Результаты. Найдено 1113 статей, включено и проанализировано 59 исследований (1481 пациент), согласно которым ГИСО пищевода болеют преимущественно мужчины (средний возраст 65 лет); диагностируется заболевание случайно или после обращения к врачу по поводу дисфагии, дискомфорта в груди, потери веса и кровотечения. Опухоли чаще располагаются в нижней трети пищевода (64%), средний размер составил 6 см. Хирургическое вмешательство выполнено в 67,2% случаев, из них эзофагэктомия в 65,8%, энуклеация в 24,8%, эзофагогастрэктомия в 5,7%, субтотальная резекция пищевода в 3,6%. Лекарственная терапия проводилась в 33,8% случаев, из них неоадъювантная в 44,4%, адъювантная в 51,6%. Выяснено, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 67,4%, а медиана ОВ — 131 мес. При медиане наблюдения 24 мес в 88% случаев отсутствовали прогрессирование и рецидив, в 8% случаев наблюдалось прогрессирование, в 4% случаев смерть от заболевания.

Выводы. В систематическом обзоре приведены данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода. У большинства пациентов наблюдались симптомы, связанные с опухолевым ростом. Наиболее распространенный метод лечения — хирургический (эзофагэктомия и энуклеация). Центральное место в лекарственной терапии занимает таргетное лечение ингибиторами тирозинкиназ.

Ключевые слова: *гастроинтестинальная стромальная опухоль, пищевод, молекулярный статус, эпидемиология, клиническая картина.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кошманова А.Н. — https://orcid.org/0009-0008-5165-1547
Йоргова Д.И. — https://orcid.org/0009-0004-1789-3447
Вергус Е.С. — https://orcid.org/0009-0007-1386-2522
Жарова М.Е. — https://orcid.org/0000-0002-8325-5927
Никонов Е.Л. — https://orcid.org/0000-0002-5231-711X
Автор, ответственный за переписку: Кошманова А.Н. — e-mail: samsunga32303@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кошманова А.Н., Йоргова Д.И., Вергус Е.С., Жарова М.Е., Никонов Е.Л. Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода у взрослых: систематический обзор. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):5–28.
https://doi.org/10.17116/dokgastro2025140115

Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus in adults: a systematic review

© A.N. KOSHMANOVA, D.I. YORGOVA, E.S. VERGUS, M.E. ZHAROVA, E.L. NIKONOV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Esophageal gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Despite the increasing number of reported cases, systematic knowledge on this condition remains limited.

Objective. To summarize and organize data on the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of esophageal GISTs.

Material and methods. A systematic literature search was conducted in PubMed, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library, eLibrary, and CyberLeninka, covering publications from 1988 to 2024. Additional articles were identified through reference lists and manual searches.

Results. A total of 1,113 articles were screened, and 59 studies (1,481 patients) were analyzed. The key findings were: esophageal GISTs predominantly affect men, with a mean age of 65 years. The condition is often diagnosed incidentally or after symptoms such as dysphagia, chest discomfort, weight loss, and bleeding. Tumors are most commonly located in the lower third of the esophagus (64%), with an average size of 6 cm. Surgical treatment was performed in 67.2% of cases, including esophagectomy (65.8%), enucleation (24.8%), esophagogastrectomy (5.7%), and subtotal esophageal resection (3.6%). Medical therapy was administered in 33.8% of cases, with neoadjuvant treatment in 44.4% and adjuvant therapy in 51.6%. The 5-year overall survival (OS) rate was 67.4%, with a median OS of 131 months. At a median follow-up of 24 months, 88% of patients remained progression-free, 8% experienced disease progression, and 4% died from the disease.

Conclusion. This systematic review provides a comprehensive analysis of the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of esophageal GISTs. Most patients presented with tumor-related symptoms. Surgery, particularly esophagectomy and enucleation, remains the primary treatment approach, while tyrosine kinase inhibitors play a central role in medical therapy.

Keywords: *Gastrointestinal stromal tumour, oesophagus, molecular status, epidemiology, clinical symptoms*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Koshmanova A.N. — https://orcid.org/0009-0008-5165-1547
Yorgova D.I. — https://orcid.org/0009-0004-1789-3447
Vergus E.S. — https://orcid.org/0009-0007-1386-2522
Zharova M.E. — https://orcid.org/0000-0002-8325-5927
Nikonov E.L. — https://orcid.org/0000-0002-5231-711X
Corresponding author: Koshmanova A.N. — e-mail: samsunga32303@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Koshmanova AN, Yorgova DI, Vergus ES, Zharova ME, Nikonov EL. Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus in adults: a systematic review. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2025;14(1):5–28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro2025140115

Введение

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) представляет собой редкую мезенхимальную опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), происходящую из интерстициальных клеток Кахаля или их предшественников. Она составляют около 1—2% всех новообразований ЖКТ с частотой выявления 10—15 случаев на 1 млн в год, однако среди всех мезенхимальных опухолей она самая распространенная [1]. Известно, что ГИСО могут возникать в любом отделе ЖКТ: в желудке (40—70%), тонкой кишке (20—40%), толстой и прямой кишке (5—15%), пищеводе (0,7%) и редко в большом сальнике, брыжейке, забрюшинном пространстве [2]. Для ГИСО в 85—90% случаев характерны мутации в гене *C-KIT*, в 10—15% — в гене *PDGFRA* [3, 4]. Ранее ГИСО ошибочно классифицировали как лейомиосаркому, пока не обнаружили мутацию в гене *C-KIT*, кодирующем тирозинкиназу KIT (CD117/SCFR), и маркер интерстициальных клеток Кахаля (CD34) [5].

За последние десятилетия активно изучались ГИСО желудка и кишки в отличие от ГИСО пищевода, которые встречаются немного реже. Сообщается, что ГИСО пищевода чаще сопровождаются симптомами, самыми частыми из которых являются дисфагия, а также дискомфорт в груди, боль в груди, потеря веса и кровотечение.

Основными методами диагностики ГИСО пищевода являются инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), лабораторные методы (иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое исследования). Активно используется определение специфических для ГИСО мутаций: *C-KIT* (CD117), *PDGFRA* и других. Диагноз устанавливается в случае положительного иммуноокрашивания на CD117 и CD34 в биоптатах или оперативных образцах. Оценивается количество митозов, что необходимо для определения группы риска рецидива [5].

Основным методом лечения локализованных ГИСО пищевода является хирургическое вмешательство — энуклеация или эзофагэктомия [6], однако остаются спорные вопросы, касающиеся предоперационной диагностики, факторов, влияющих на объем операции, доступа (открытый или малоинвазивный), а также применения неоадъювантной или адъювантной терапии иматинибом. В настоящее время имеются данные, подтверждающие использование адъювантного иматиниба для улучшения выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при локализованной ГИСО высокого риска [7, 8]. Однако роль неоадъювантного иматиниба при ГИСО пищевода специально не изучалась из-за редкости заболевания [9].

Актуальность

В связи с низкой частотой выявления ГИСО пищевода сведения об эпидемиологии, факторах, вли-

яющих на прогноз, клинико-патологических характеристиках, о диагностике и лечении весьма ограниченны и представлены в описаниях клинических случаяев, серии случаев и реже в ретроспективных исследованиях. Большая часть литературы посвящена особенностям ГИСО желудка и проксимального отдела тонкой кишки, поскольку эти локализации являются наиболее распространенными [2]. Таким образом, ГИСО пищевода не рассматриваются во многих существующих классификациях, а также отсутствуют конкретные рекомендации по их лечению.

Цель исследования — изучить этиологию, эпидемиологию и клиническую картину, факторы, влияющие на прогноз, оценить варианты диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ГИСО пищевода на основании данных научной литературы.

Материал и методы

Проведен поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Кокрановской библиотеки, eLibrary и CyberLeninka с использованием ключевых слов (день последнего поиска 05.04.2024). Дополнительно найдены статьи в списках литературы, рекомендованных и вручную по ссылкам.

Критерии включения:

— взрослые пациенты старше 18 лет с диагнозом ГИСО пищевода и пищеводно-желудочного перехода на разных стадиях (опухоль локализованная, местнораспространенная и метастатическая);

— по дизайну исследований: клинические наблюдения, серии случаев, когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ);

— статьи на английском и на русском языках;

— исследования, в которых сообщалось о любых результатах исследований: эпидемиологических данных, клинических признаках, диагностических процедурах, гистологических и молекулярных особенностях, протоколах лечения.

Критерии исключения: систематические обзоры и метаанализы, обзоры литературы. Из исследований, включающих клинические наблюдения или серию случаев вместе с обзором литературы, исключен обзор литературы. Статьи, опубликованные ранее 2016 г., не вошли в раздел «Эпидемиология», поскольку в 2016 г. опубликован систематический обзор по эпидемиологии ГИСО пищевода.

При анализе данных об эпидемиологии ГИСО пищевода сформулирован поисковый запрос: (Gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus) AND (Epidemiology), найдено 63 статьи. После проверки на соответствие критериям включения в раздел вошло 10 статей (6 ретроспективных исследований и 4 клинических наблюдения), которые опубликованы позже 2016 г.

При анализе данных о клинических проявлениях сформулирован поисковый запрос с 1991 по 2023 г. с использованием следующих ключевых слов:

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus) AND (clinical symptoms), найдено 168 статей, после проверки в раздел вошло 30 статей;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus) AND (clinical features), найдено 59 статей, после проверки в раздел вошло 11 статей;

— (гастроинтестинальные стромальные опухоли) AND (пищевод) AND (симптомы), найдено 162 статьи, после проверки в раздел вошло 3 статьи.

При анализе данных о диагностике и дифференциальной диагностике сформулирован поисковый запрос:

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus) AND (diagnostics), найдена 441 статья, после проверки в раздел вошло 24 статьи;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus)) AND (schwannoma) нашли 39 статей, после проверки в раздел вошло 2 статьи;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (esophagus) AND (leiomyoma) найдено 124 статьи, после проверки в раздел вошло 6 статей.

При анализе данных о лечении ГИСО пищевода сформулирован поисковый запрос:

— (esophagus) AND (enucleation) AND (esophagectomy) AND (gastrointestinal stromal tumor), найдено 17 статей, после проверки в раздел вошло 7 статей;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (surgery) AND (Esophagus), найдено 363 статьи, после проверки в раздел вошло 18 статей;

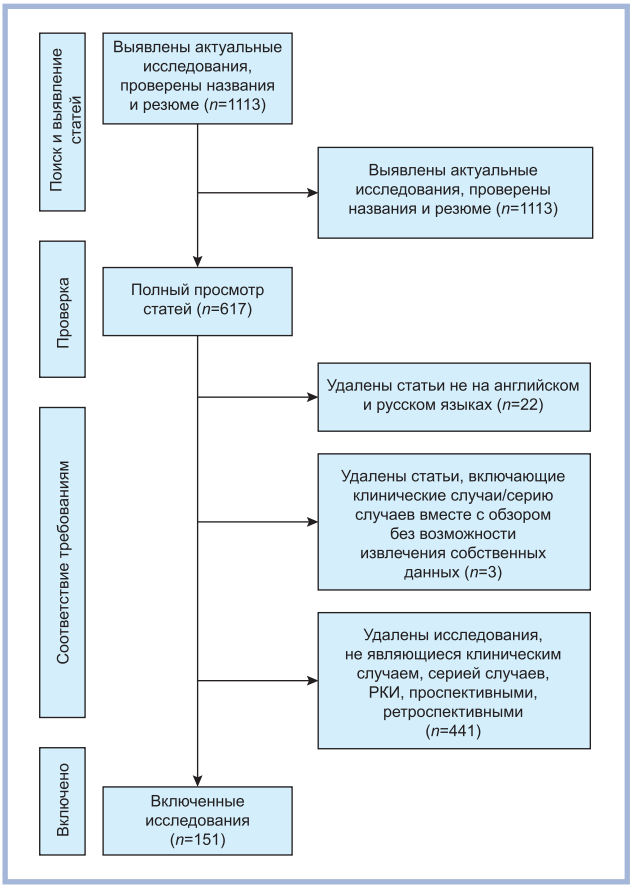
— (gastrointestinal stromal tumor) AND (adjuvant therapy) AND (imatinib), найдено 835 статей, после проверки в раздел вошло 17 статей;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (neoadjuvant therapy) AND (imatinib), найдено 402 статьи, после проверки в раздел вошло 20 статей;

— (gastrointestinal stromal tumor) AND (metastatic) AND (unresectable) найдено 333 статьи, после проверки в раздел вошло 46 статей. Поскольку о лекарственном лечении ГИСО пищевода литературы крайне мало, мы включили исследования по лечению ГИСО ЖКТ.

Три независимых автора оценили все отобранные исследования по названию и резюме; статьи, соответствующие критериям включения, были прочитаны полностью. В случае возникновения разногласий после открытого обсуждения принималось единогласное решение. На **рисунке** показана оценка соответствия выбранных статей критериям включения [10—165].

По результатам поиска соответствовали критериям включения и включены в обзор 59 исследований (1481 пациент) [6, 10—17, 22—64] **(табл. 1—3)**: 42 клинических наблюдения (42 пациента), 4 из ко-



Блок-схема отбора статей в соответствии с рекомендациями протокола систематического обзора PRISMA.

Flowchart of article selection in accordance with PRISMA systematic review protocol recommendations.

торых на русском языке, 4 серии случаев (32 пациента), 12 ретроспективных исследований (1406 пациентов) и 1 клинический случай на немецком языке, который мы также посчитали нужным включить [10]. В **табл. 4** представлены 92 исследования, которые вошли в обзор, поскольку содержат важную информацию о лечении и прогнозе ГИСО пищевода, однако не включены в анализ [4, 7, 8, 65—105, 107—140, 143, 144, 146—148, 150—152, 156, 160—162, 164, 165].

Извлечение данных и оценка качества

В отобранных исследованиях представлены данные о 1481 пациенте. Двое авторов независимо друг от друга извлекли данные о популяции (возраст, пол), клинико-патологических особенностях (симптомы, локализация и размер опухоли, наличие/отсутствие метастазов при поступлении), диагностических процедурах, результатах иммуногистохимического исследования и мутационного статуса, подходах к лечению и выживаемости. Все данные представлены в **табл. 1.** Один автор проводил проверку и контроль качества полученных данных.

Итоги

По результатам извлечения данных выделены следующие блоки: этиология и патогенетические аспекты, эпидемиология, клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение. Расчет 5-летней ОВ и медианы ОВ производили только по исследованиям, которые содержали необходимые данные о ГИСО пищевода [11, 12, 18]. Для расчета 5-летней ОВ использовали формулу:

$$S=\frac{1-\text{Total Number of Events}}{\text{Total Number of Participants}}\cdot 100$$

Для расчета среднего значения возраста, размера опухоли и медианы ОВ использовали формулу расчета среднего взвешенного.

Результаты

Этиология и патогенетические аспекты

Известно, что ГИСО происходят из интерстициальных клеток Кахаля или их предшественников и в 60—80% случаев имеют мутацию гена (экзоны 9, 11, 13 и 17) тирозинкиназного рецептора фактора роста стволовых клеток (*C-KIT*), а в 5—15% — мутацию гена рецептора тромбоцитарного фактора роста А (*PDGFRA*) [3, 4], которые приводят к независимой от лиганда активации киназ, что является основным фактором развития и поддержания ГИСО. Мутации *KIT* в пищеводе сходны с мутациями в желудочных ГИСО, причем в желудочных и тонкокишечных ГИСО гомозиготные мутации *KIT* в экзоне 11 ассоциируются со злокачественным поведением и низкой чувствительностью к иматинибу [49].

Ранее считали, что ГИСО происходят из гладкомышечных клеток, и относили их к лейомиосаркомам до тех пор, пока в клиническую практику не было введено ИГХ исследование. В 2005 г. M. Miettinen и соавт. определили ГИСО как первичные мезенхимальные опухоли ЖКТ с положительным рецептором KIT (CD117) и CD34 в 70—80% случаев. Установлены маркеры гладкомышечных и нейрогенных опухолей: гладкомышечный актин (SMA) (20%), десмин (<5%), белок S100 (10%) [128].

Показано, что ГИСО дикого типа (без мутаций *KIT* или *PDGFRA*) встречаются реже (<10%) [3, 4] и могут быть мутации в генах *BRAF*V600E, *KRAS*, нейрофибромина (NF), нейротрофической киназы тирозинового рецептора (NTRK) и инактивирующие мутации в генах сукцинатдегидрогеназы (SDH) [3, 4, 129]. Мутации зародышевой линии в генах *SDH* приводят к развитию синдрома Карни—Стратакиса, при котором ГИСО сочетается с развитием параганглиом. Данные ГИСО располагаются в желудке, имеют эпителиоидный фенотип и многоузловой тип роста;

Таблица 1. **Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода: анализ ретроспективных исследований**

Table 1. **Esophageal gastrointestinal stromal tumors: analysis of retrospective studies**

Автор, год	Количество случаев, пол	Средний возраст, годы	Размеры опухоли, расположение	Клиническая картина	Диагностика	Метастазы (первичная диагностика)	Лечение	5-летняя выживаемость, медиана ОВ
Briggler A.M. et al. (2018) [11]	103828 (ККМ): 17 (м) 1010 (НБ): 525 (м)	ККМ — 69, НБ — 66	ККМ: в среднем 5,73 см. С/3 (1), н/3 (10), ПЖП (17) НБ: 6,14 см. В/3 (7), с/3 (24), н/3 (73), ПЖП (899)	ККМ: дисфагия (23%), боль (19%), ГЭР (15%), ЖКК (8%), бессимптомно (23%)	КТ ОГК; ЭУС, ПЭТ/КТ ИГХ: CD117+ (23/23), DOG1+ (6/6), CD34+ (12/14) десмин+ (2/11), S100+ (2/15) Мутации *KIT* экзон 11 (25/61), экзон 17 (14/61), экзон 9 (3/61) и экзон 13 (2/61).	ККМ: mts в печень 5/22 НБ: mts 76/536	ККМ: эзофагэктомия 13/18, энуклеация 5/18. Адъювантная терапия иматинибом 14/28, не получали лечения 4/28	ККМ: 68,2%, 129,5 мес НБ: 68,2%, 135,9 мес
Mohammadi M. et al. (2021) [12]	83: 59 (м), 24 (ж)	61,8	В среднем 6 см. В/3 (3), с/3 (28), н/3 (33)	Дисфагия (32), боль в груди (7) боль в животе (1), кашель (7), ЖКК (2), потеря веса (4), рвота, ГЭР, лихорадка (4), бессимптомно (10)	КТ, ЭУС, ПЭТ/КТ. Мутации *KIT* экзон 11 у 81,8%, экзон 13 у 1,2%, экзон 9 у 1,2%	Mts 11/81	Энуклеация у 11/51, эзофагэктомия 40/51. Лечение иматинибом получали 58/83 (29/58 неоадъювантная терапия)	148 мес
Zhou Y. et al. (2020) [13]	16: 7 (м), 9 (ж)	53	В среднем 1,1 см. В/3 (4), с/3 (5), н/3 (7)	Дискомфорт в животе (8) ГЭР (6), боль в животе (2), чувство инородного тела (1)	КТ, ЭУС, ПЭТ/КТ. ИГХ: CD117+ (16), CD34+ (16), DOG1+ (14), SMA+ (7). Ki-67 <5 (12), 5—10 (2), >10 (2). МИ: <5/50 (14), 5—10/50 (1), >10/50 (1)	Нет	Эндоскопическое хирургическое лечение	Медиана наблюдения 28 мес (1—59 мес)[1]
Zhang F.-B. et al. (2015) [14]	4 М: 4	45,6	2—6 см (3,4 см). В/3 (1), с/3 (2), н/3 (2)	Дисфагия (3), дискомфорт в груди (1), бессимптомно (1)	КТ ОГК, ОБП, ЭУС, ПЭТ/КТ. CD117+ и CD 34+ (4), SMA отриц.	Нет	Эндоскопическая энуклеация, при опухолях >5 см биопсия и эзофагэктомия	Медиана наблюдения 48 мес (29—72 мес)[1]
Fei B.-Y. et al. (2014) [15]	29: 21 (м), 8 (м)	51,3	1—7 см (2 см)	Дисфагия (22), дискомфорт в груди (48), бессимптомно (34)	КТ ОГК; ЭУС, ПЭТ/КТ. CD117 и DOG1+ (29), CD34+(21) SMA+ (15), S-100 отриц. (29).	Нет	У всех хирургическое лечение	Нет данных
Robb W.B. et al. (2015) [6]	19: 5 (м), 14 (ж)	61	1,8—2,5 см (6 см). В/3 (7), с/3 (11), н/3 (1)	Дисфагия (6), бессимптомно (7)	Нет данных	Mts 2/19	Энуклеация 8/19, эзофагэктомия 8/19. Получали неоадъювантное лечение 2/19, адъювантное лечение 4/19	Нет данных
Lee H.J. et al. (2009) [16]	7: 6 (м), 1 (ж)	46	4—17 (6,3 см). Н/3 (7)	Дисфагия (4), дискомфорт в груди (1), бессимптомно (3)	КТ ОГК, ОБП, ЭУС (5), ПЭТ/КТ (1), CD117+ и CD34+ у всех.	Нет	Энуклеация 5/7, эзофагэктомия 2/7	Нет данных
Abdalla T. et al. (2023) [17]	37: 24 (м), 13 (ж)	69	Не более 2 см. Н/3 (16)	Нет данных	CD117+ и DOG1+ у всех	Mts 10/37	Эзофагэктомия (частичная или полная), ИТК	79%[2], 97 мес

Примечание. ККМ — когорта клиники Майо; НБ — Национальная база США; mts — метастазы; ПЖП — пищеводно-желудочный переход; в/3 — верхняя треть пищевода; с/3 — средняя треть; н/3 — нижняя треть; ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЭУС — эндоскопическая ультрасонография; МИ — митотический индекс; БПиР — без прогрессирования и рецидива; СОБ — смерть от болезни; ОВ — общая выживаемость.

[1]В связи с небольшим количеством пациентов кривые Каплана—Мейера не признаны подходящими.

[2]Поскольку исследователи не представили данные о 5-летней выживаемости при ГИСО пищевода, указываем данные для ГИСО верхних отделов ЖКТ (пищевода, ПЖП, желудка).

Note. ККМ — Mayo Clinic cohort; НБ — U.S. National Database; mts — metastases; ПЖП — esophagogastric junction; в/3 — upper one-third of the esophagus; с/3 — middle one-third; н/3 — lower one-third; ГЭР — gastroesophageal reflux; ЖКК — gastrointestinal bleeding; ЭУС — endoscopic ultrasound; МИ — mitotic index; БПиР — no progression or relapse; СОБ — death due to disease; ОВ — overall survival.

[1]Because of the small number of patients, Kaplan-Meier curves were deemed inappropriate.

[2]As the researchers did not provide 5-year survival data specifically for esophageal GIST, data are shown for upper GI GIST (esophagus, esophagogastric junction, and stomach).

Таблица 2. **Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода: анализ серии случаев**
Table 2. **Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: case series analysis**

Автор, год	Количество пациентов, пол	Возраст, годы	Размеры опухоли, расположение	Клиническая картина	Диагностика	Метастазы (первичная диагностика)	Лечение	Наблюдение, месяцы
Miettinen M. et al. (2000) [22]	17: 12 (М), 5 (Ж)	63	2,6—25 см, н/3 (17), ПЖП (3)	Дисфагия (8), потеря веса (3), кашель (2), боль (1) ЖКК (1), бессимптомно (2), неизвестно (4)	КТ ОГК, ОБП, ЭУС, CD117+ и CD34+ (17), SMA+ (2), десмин+ (3)	Mts в печень 1/17, легкие 2/17	Хирургическое удаление 16/17, паллиативная резекция 1/17	29 мес
Winant A. et al. (2014) [23]	8: 2 (М), 6 (Ж)	59	6,2 см. С/3 (2), н/3 (6)	Дисфагия (3), кашель (1), боль в груди (1), бессимптомно (4)	КТ ОГК, ОБП, ПЭТ/КТ, CD117+ и CD34+ у всех	Нет	Эзофагогастрэктомия 5/8, энуклеация 3/8. Адъювантная 3/8, лучевая терапия 1/8. Иматиниб без операции 1/8	Нет данных
Fang F.C., Tzao C. (2007) [24]	3 (М)	42	2,2—6,5 см. С/3 (1), н/3 (2)	Дисфагия (3), одинофагия (1), потеря веса (1)	КТ ОГК, ЭГДС, ЭУС, ПЭТ/КТ. ИГХ: CD34+ и CD117+	Нет	Энуклеация эндоскопически 2/3, эзофагогастрэктомия 1/3	СОБ 1/3 через 1 год, БПиР 2/3 через 1,5 и 2 года.
Blum M.G. (2007) [25]	4: 2 (М), 2 (Ж)	67	2,0—12,5 см. Н/3 (4)	Боль в груди (1), ЖКК (1), ГЭР (1), дисфагия (1)	ЭГДС, ЭУС, CD117+	Нет	Торакотомия с энуклеацией (4)	33 мес

часто возникают в молодом возрасте и метастазируют в лимфатические узлы. При спорадической триаде Карни выявляется сочетание ГИСО, параганглиом и легочных хондром, наблюдается снижение активности SDH при отсутствии мутаций в генах *SDH* [130, 131]. Описаны очень редкие случаи мутаций *KIT* или *PDGFRA* в зародышевой линии, когда развиваются множественные ГИСО и в зависимости от мутационного подтипа мастоцитоз, гиперпигментация и дисфагия [132—134].

В отношении сигнальных путей, способствующих злокачественному прогрессированию ГИСО ЖКТ, показано, что при ГИСО высокого риска обнаруживается более высокая частота генетических изменений драйверных генов (96%), чем при ГИСО низкого риска (73%). В образцах ГИСО высокого риска наблюдались мутации, потеря гетерозиготности и аберрантная экспрессия в генах-драйверах, связанных с сигнальными путями PI3K (*PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*), и клеточным циклом (*RB1*, *CDK4* и *CDKN1B*). Идентифицированы потенциальные гены, связанные с PI3K, экспрессия которых была повышена (*SNAI1* и *TPX2*) или понижена (*BANK1*) [135].

Эпидемиология

Всего проанализированы данные 1336 пациентов в статьях с 2016 по 2023 г., ГИСО пищевода наблюдались у 420 (31,5%) пациентов, а ГИСО поджелудочной железы (пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)) — у 916 (68,5%). Возраст на момент установления диагноза ГИСО пищевода колебался от 29 до 87 лет (в среднем 65,7 года). Частота выявления ГИСО пищевода у мужчин 57,5%, у женщин 42,5%. Наиболее частой локализацией ГИСО была нижняя треть пищевода. При анализе литературы данные о локализации опухоли представлены у 386 пациентов: в верхней трети — 12% случаев (n=47), в средней — 24% (n=91), в нижней — 64% (n=248). Размер опухоли варьировал от 1 до 27 см (в среднем 6 см).

Факторы, влияющие на прогноз

Наиболее значимые факторы, влияющие на медиану ОВ [11, 17, 18, 119, 136], следущие:

1. Локализация опухоли: ГИСО желудка связаны с большей медианой ОВ (130 мес) по сравнению с ГИСО пищевода (97 мес) или ПЖП (72 мес).
2. Возраст: <50 лет — 137 мес, 51—74 года — 151 мес, >75 лет — 92 мес.
3. Пол: мужской пол — 113 мес, женский — 163 мес.
4. Наличие/отсутствие метастазов: медиана ОВ — 100 мес и 134 мес соответственно.
5. Митотическая активность: частота митозов у пациентов с метастазами составила 90/50 в поле зре-

Таблица 3. **Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода: анализ клинических случаев**

Table 3. **Esophageal gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical cases**

Автор, год	Возраст, пол	Размеры опухоли, расположение	Клиническая картина	Диагностика	Лечение	Наблюдение, месяцы
Padula A. et al. (2005) [26]	57 М	12,7×9,4×4,6 см, в н/3 пищевода и ПЖП	Дисфагия, потеря веса	КТ ОГК, ОБП, ЭУС, CD117 и CD34+	Частичная эзофагогастрэктомия	Нет данных
Chang W. et al. (2005) [27]	36 М	6,5 см, в н/3 с прорастанием в кардиальный отдел	Дисфагия	КТ ОГК; ЭУС, ПЭТ/КТ, CD117 и CD34+	Энуклеация	Нет данных
Papaspyros S. et al (2008) [28]	58 Ж	>10 см, в н/3 пищевода с прорастанием в нижнюю долю левого легкого, средостение, аорту, дно желудка, диафрагму	Плевральная боль, иррадиирующая в левое плечо, лихорадка, головная боль, эпизоды инфекций верхних дыхательных путей	КТ ОГК, CD34 и CD117+, десмин+, актин+, миоглобин+, S100 отриц.	Лобэктомия слева, частичная эзофагогастрэктомия, резекция и реконструкция диафрагмы	Нет данных
Obri M.S. et al. (2023) [29]	87 М	3,8 см, в н/3 пищевода	Псевдоахалазия	КТ ОГК, ЭУС, CD117 и CD34+	Иматиниб	Нет данных
Iijima S. et al. (2002) [30]	71 М	5,3×5,1×4,3 см	Дисфагия	КТ ОГК, CD117 и CD34+, SMA отриц., desmin и S100 отриц.	Эзофагэктомия	9 мес БПиР
Nakano A. et al. (2015) [31]	65 Ж	18×15×8 см, от верхнегрудного до брюшного отдела пищевода	Дисфагия	КТ ОГК, ПЭТ/КТ, CD117 и CD34+, SMA отриц.	Эзофагэктомия, адъювантный иматиниб	24 мес, прогрессирование
Siewert E. et al. (2004) [10]	44 Ж	Опухоль н/3 пищевода	Боль в эпигастрии и за грудиной	КТ ОГК, ПЭТ/КТ CD34+, CD117+, SMA отриц., десмин и S-100 отриц. МИ: 2/50 п.з	Частичная эзофагогастрэктомия	Нет данных
Morales-Maza J. et al. (2019) [32]	29 Ж	6×5×2 см, в/3 пищевода	Дисфагия, боль за грудиной, ГЭР, потеря веса	КТ ОГК, ЭУС, CD117 и CD34+, актин+, десмин+, DOG1 и кальпонин отриц.	Эзофагэктомия, адъювантное лечение иматинибом в течение 3 лет	6 мес БПиР
Ertem M. et al. (2004) [33]	46 М	8,5×3,5×1,5 см, в с/3 пищевода	Дисфагия, срыгивание, потеря веса	Рентгенография с барий сульфатом, МРТ, c-KIT+ и SMA+	Энуклеация (торакоскопически)	14 мес БПиР
Kaida H. et al. (2010) [34]	74 Ж	диаметр 12 см, захватывает с/3 и н/3 пищевода	Дисфагия	ЭГДС, ПЭТ/КТ, МРТ и КТ ОГК с контрастом, ЭУС с биопсией (c-KIT и CD34+)	Эзофагэктомия	24 мес БПиР
Кащенко В.А. и др. (2022) [35]	66 Ж	6,8×6,0×8,2 см, в с/3 и н/3 с компрессией левого предсердия и НПВ	Дисфагия	ЭГДС, ЭУС с биопсией, МСКТ ОГК CD34 и DOG1 +, CD117 умеренно +, SMA и S100 отриц., Ki-67 до 15—18%	Субтотальная резекция пищевода (торакотомия), адъювант иматинибом 3 года	12 мес БПиР
Афанасьев С.Г. и др. (2010) [36]	56 Ж	14,5×10,8 см, в с/3 и н/3 с прорастанием в желудок и левое легкое	Субфебрилитет, снижение массы, боль в эпигастрии	ЭГДС, ЭУС, КТ ОГК	Субтотальная резекция пищевода (торакотомия), лобэктомия	24 мес БПиР
Богомолов Н.И. и др. (2017) [37]	61 М	6×4,5 см, в с/3 пищевода	Дисфагия	ЭГДС, ЭУС	Удаление опухоли (торакотомия)	Нет данных
Чернявский А.А. и др. (2015) [38]	46 Ж	Гигантская опухоль н/3 пищевода с прорастанием в желудок, левое легкое, диафрагму, селезенку, хвост ПЖЖ, надпочечник	Нет данных	Рентгенография с барий сульфатом. ИГХ: CD117+, CD34+; Ki-67 менее 1%	Эзофагогастрэктомия, резекция диафрагмы, легкого, ПЖЖ, спленэктомия, удаление надпочечника, лимфодиссекция	72 мес БПиР

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Таблица 3. **Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода: анализ клинических случаев** *(продолжение)*

Table 3. **Esophageal gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical cases (continued)**

Автор, год	Возраст, пол	Размеры опухоли, расположение	Клиническая картина	Диагностика	Лечение	Наблюдение, месяцы
Krishnamurthy A.A. (2013) [39]	50 Ж	10,9×7,4×16 см, в н/3 пищевода с прорастанием в желудок и ПЖЖ	Дисфагия	КТ ОГК, ЭГДС. ИГХ: CD117+, CD34+; Ki-67 67—30%	Эзофагогастрэктомия, неоадъювант иматинибом	6 мес БПиР
Neofytou K. et al (2015) [40]	50 Ж	9,9×5,0×10,4 см, в с/3 и в/3 пищевода	Дисфагия, боль в эпигастральной области и нижней части грудной клетки	КТ ОГК, ЭГДС. ИГХ: CD117+, CD34+; мутация в экзоне 11 гена *KIT*	Лапароскопическая эзофагэктомия, неоадъювант иматинибом	38 мес БПиР
Tomos P. et al. (2015) [41]	47 Ж	Опухоль пищевода с прорастанием в левое предсердие, ПЖЖ и селезеночную вену	Дисфагия, болезненность в эпигастрии	Рентгенография и КТ ОГК. ИГХ: CD117+, CD 34+, виментин+, SMA–, CK5/6–, CK7–, Ki-67 3—5%	Энуклеация (торакотомия)	Нет данных
Isaka T. et al. (2015) [42]	62 М	2,9×2,0×1,4 см	Нет данных	КТ ОГК, ПЭТ/КТ, ЭУС, ЭГДС, биопсия CD117+, CD34+, виментин+, S100+)	Энуклеация (торакотомия)	72 мес БПиР
Al-Jiffry B. et al. (2014) [43]	51 М	7×5×3 см	Дисфагия	КТ ОГК, ЭГДС с биопсией (CD117+, CD34+)	Эзофагэктомия	31 мес БПиР
Mu Z. (2014) [44]	29 М	13,0×12,0×5,0 см	Нет данных	Рентгенография с сульфатом бария, КТ ОГК, ЭУС. ИГХ: CD117+, PDGFRA+, DOG1+, SMA+, десмин и кальпонин отриц.	Частичная резекция пищевода (торакотомия), неоадъювантная терапия иматинибом	60 мес БПиР
Yanagawa S. et al. (2014) [45]	49 М	9,2×5,5×8,0 см	Дисфагия	КТ ОГК, ПЭТ/КТ, ЭГДС с биопсией, CD117–, CD 34+, мутация *KIT* экзон 11	Энуклеация (торакотомия)	12 мес, БПиР
Takeno S. et al. (2014) [46]	68 Ж	18×17×10 см	Нет данных	Рентгенография ОГК. ИГХ: CD117–, CD34+,	Эзофагэктомия (торакотомия)	60 мес БПиР
Nawara C. et al (2013 [47]	68 М	1,4 см, с прорастанием в левый трахеобронх. угол	Кровохарканье, дисфагия	КТ ОГК, ЭГДС, Ki-67 менее 1%	Энуклеация (торакоскопия)	10 мес БПиР
Sjogren P. et al (2013) [48]	39 М	19 см×15 см×14 см	Боли в груди и животе	Рентгенография ОГК, рентгенография с сульфатом бария. ИГХ: CD117 и CD34+, гладкомышечный актин и S100 отриц.	Эзофагэктомия	Нет данных
Cho J. et al. (2012) [49]	69 Ж	15 см в диаметре	Нет данных	CD117 и CD34+, МИ 12/50 п.з., гомозиготная делеция *KIT* в экзоне 11	Эзофагэктомия, адъювант иматинибом	24 мес, прогрессирование
Fardoun T. et al. (2013) [50]	68 Ж	6×5×4 см, в н/3 пищевода	ГЭР	ФЭГДС с биопсией, ЭУС, КТ ОГК, брюшной полости и таза	Торакоскопия	12 мес БПиР
Wang B. et al. (2011) [51]	42 М	7,5×4,0×3,5 см	Дисфагия, стеснение в груди	КТ ОГК, бронхоскопия, ПЭТ/КТ, рентгенография с сульфатом бария, ЭГДС с биопсией (CD117 и CD34+, десмин и S100 отриц.)	Энуклеация (торакотомия)	Нет данных
Yilmaz R. et al. (2010) [52]	62 Ж	10×10 см	Нет данных	КТ ОГК, ЭГДС с биопсией (CD117+, CD34+, десмин и актин отриц., Ki-67 13%)	Эзофагэктомия	24 мес, БПиР
Portale G. et al. (2007) [54]	66, Ж	3,5 см, в н/3 пищевода	Кровохарканье	ЭГДС, ЭУС, КТ ОГК и ОБП, CD117+, CD34+	Энуклеация (торакоскопия)	Нет данных

Окончание таблицы см. на след. стр.

Таблица 3. **Гастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода: анализ клинических случаев** *(окончание)*

Table 3. **Esophageal gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical cases (end)**

Автор, год	Возраст, пол	Размеры опухоли, расположение	Клиническая картина	Диагностика	Лечение	Наблюдение, месяцы
Al-Salam S. et al (2006) [55]	61, М	5,2×7,7 см	Дисфагия, сухой кашель	ЭГДС, МРТ, биопсия (CD117+, CD34+, S100+, виментин+)	Иматиниб	Регресс (↓объема на 40% за 2 мес)
Basoglu A. et al. (2006) [56]	33, Ж	27 см, в с/3 и н/3 пищевода до кардии	Одышка, дисфагия, боль в спине	Рентгенография, КТ ОГК, ЭУС	Частичная эзофагогастрэктомия	3 года БПиР
Huang C. et al. (2006) [57]	38, М	3,2×3,2×2,3 см, в н/3 пищевода и ПЖП. 1 метастаз в печени	Без симптомов	КТ ОГК, CD117+ и CD34+, десмин +, S100 отриц.	Неоадъювант иматинибом, энуклеация (лапаротомия), сегментарная гепатэктомия	36 мес БПиР
Manu N. et al. (2005) [58]	75, М	14×7× 4 см, в н/3 пищевода	Мелена, головокружение	ЭГДС, ЭУС, КТ ОГК, бронхоскопия, CD34+ и CD117+	Частичная эзофагогастрэктомия (субтотальная резекция пищевода и кардии)	Нет данных
Gouveia A. et al. (2005) [59]	59, М	13,5×8,5×7,6 см	Без симптомов	КТ ОГК, ЭГДС, ЭУС, CD34+ и CD117+	Эзофагэктомия	12 мес БПиР
Milman S. et al. (2009) [60]	82, М	11 см, в н/3 пищевода	Без симптомов	КТ ОГК, МРТ, ПЭТ/КТ, ЭГДС, CD34+ и CD117+	Энуклеация (торакотомия)	1 год БПиР
Hamada S. et al. (2010) [61]	54, Ж	11×7 см, в н/3 пищевода. Церебральные метастазы	Без симптомов	Рентгенография ОГК, КТ ОГК, CD117+	Эзофагэктомия, (торакотомия). Адъювантный иматиниб	Прогрессирование через 2 года (метастазы в печени)
Ozan E. et al. (2008) [62]	53, М	13×9×6 см Метастазы в легкие и кости	Одинофагия, дисфагия, слабость, потеря веса	Эзофагография, КТ ОГК, ЭГДС, МРТ, биопсия (CD34+ и CD117+)	Иматиниб в 1 линии	Нет данных
Dan D. (2009) [63]	62, М	9×15 см	Дисфагия, потеря веса	ЭГДС, КТ ОГК, биопсия (CD34+ и CD117+, десмин и актин отриц.)	Эзофагогастрэктомия. Адъювантный иматиниб	6 мес БПиР
Iannicelli E. (2012) [64]	71, М	13 см в продольном размере 5 см, в н/3 пищевода	Боль в грудной клетке Бессимптомно	МСКТ (опухоль нерезектабельна), биопсия (CD34+, CD117+). МСКТ, ЭГДС, ЭУС с биопсией (CD34+, CD117+, МИ 2/50 п.з.)	Иматиниб 400 мг/сут, прогрессирование, иматиниб 800 мг/сут, отмена из-за токсичности, сунитиниб, прогрессирование Энуклеация (торакотомия)	72 мес, СОБ 18 мес БПиР

Примечание. ЭУС — эндоскопическая ультрасонография; БПиР — без прогрессирования и рецидива; ПЖЖ — поджелудочная железа;
[4] — опухоль резистентна к терапии ингибиторами тирозинкиназ, вероятно, имелась мутация в гене *PDGFRA* (D842V) или экспрессия SDHB, однако это не оценивалось.
Note. ЭУС — endoscopic ultrasound; БПиР — no progression or relapse; ПЖЖ — pancreas.
[4] — The tumor was resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy, likely due to a mutation in the PDGFRA gene (D842V) or SDHB expression; however, this was not evaluated.

Таблица 4. **Исследования, которые не включены в анализ, но содержат важную информацию о лечении и прогнозе гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода**

Table 4. **Studies that were not included in the analysis but provide important information about the treatment and prognosis of esophageal gastrointestinal stromal tumors**

Дизайн исследования	Число пациентов	Ссылки на исследования
Когортные (проспективные и ретроспективные) исследования	5948	[65—83, 128, 131, 134, 135, 137—139, 143, 147, 151, 152]
Клинические исследования, в том числе многоцентровые	3598	[84—105, 146, 150, 160, 162]
Рандомизированные клинические исследования	5167	[7, 8, 107—119, 136]
Клинические исследования, еще не завершенные	Нет данных	[120—122, 156, 161, 164, 165]
Клинические случаи	12	[4, 123—130, 132, 133, 140, 144, 148]

Таблица 5. **Симптомы при гастроинтестинальных стромальных опухолях пищевода**

Table 5. **Symptoms of esophageal gastrointestinal stromal tumors**

Симптом	Количество случаев	Доля случаев, %	Ссылки
Дисфагия	120	41	[6, 11, 12, 14—16, 19, 21—27, 30—35, 37, 39—41, 43, 45, 47, 51, 55, 56, 62, 63]
Дискомфорт в груди	51	17,4	[14—16, 51]
Потеря веса	24	8,2	[12, 19, 21, 22, 24, 26, 32, 33, 36, 62, 63]
Желудочно-пищеводный рефлюкс	18	6,2	[11—13, 25, 32, 33, 50]
Боль в груди	15	5,1	[10, 12, 23, 25, 28, 32, 40, 48, 64]
Кашель	14	4,8	[11—13, 25, 32, 33, 50]
Другое: кровотечение, дискомфорт в области живота, боль в животе, рвота,лихорадка, анемия, псевдоахалазия, одинофагия, головная боль, рецидивирующие эпизоды инфекций верхних дыхательных путей, чувство инородного тела, субфебрилитет, кровохарканье, одышка, боль в спине,головокружение, слабость	50	17,1%	[10—13, 19, 21, 22, 24, 25, 28, 29, 36, 40, 41, 47, 48, 54, 56, 58, 62]

ния (п.з.), без метастазов — 6/50 п.з.; имелась статистически значимая связь между метастатическим процессом и количеством митозов >5/50 п.з.

6. Размер опухоли: опухоль <10 см ассоциировалась с более высокой ОВ и меньшим риском метастазирования.
7. Наличие/отсутствие проводимого оперативного лечения.
8. Кровоизлияние и некроз в опухоли, инвазия слизистой оболочки, R1 край резекции и интраоперационный разрыв опухоли.
9. Обнаружение мутаций тирозинкиназы KIT и PDGFR позволяет прогнозировать чувствительность к лечению [137], однако их связь с прогнозом неоднозначна [138].

Метастазирование в лимфатические узлы встречается редко [11]. Частота отдаленных метастазов увеличивалась при более проксимальном расположении ГИСО: желудок — 13%, ПЖП — 16%, пищевод 27% (по некоторым данным, до 39%) [11]. Наиболее частой локализацией была печень (68,4%), затем брюшина (16,4%), редко — легкие, плевра, надпочечники. Частота метастазирования была связана с пожилым возрастом, размером опухоли, ее расположением в пищеводе, митотическим индексом [17].

Для определения риска прогрессирования после оперативного вмешательства H. Joensuu в 2008 г. и M. Miettinen в 2006 г. предложили деление пациентов на группы в зависимости от размера опухоли, локализации, митотического индекса. Однако ГИСО пищевода не рассматриваются в данных схемах, поскольку встречаются очень редко. A.M. Briggler и соавт. в своем оригинальном исследовании показали, что схему стратификации риска по H. Joensuu можно использовать для ГИСО пищевода (88% пациентов с метастазами стратифицированы по схеме H. Joensuu и попали в категорию высокого риска) [11].

Клиническая картина

Несмотря на то что в литературе ГИСО преимущественно характеризуются как бессимптомные, это не совсем верно в отношении ГИСО пищевода. Довольно часто ГИСО пищевода обнаруживаются случайно при эзофагоскопии или бариевой эзофагографии во время обследований по поводу других заболеваний, однако, по нашим данным, количество симптомных пациентов с данной патологией превосходит количество бессимптомных, несмотря на улучшение идентификации этих опухолей с помощью функциональной диагностики.

Наиболее частым симптомом является дисфагия, за ней следуют дискомфорт в груди, потеря веса и желудочно-пищеводный рефлюкс. Описаны также боль

в груди, кашель, кровотечение, дискомфорт в области живота, боль в животе, рвота, лихорадка, анемия, псевдоахалазия, одинофагия, головная боль, рецидивирующие эпизоды инфекций верхних дыхательных путей, чувство инородного тела, субфебрилитет, кровохарканье, одышка, боль в спине, головокружение, слабость, но они встречаются гораздо реже. В **табл. 5** обобщены сведения из проанализированных статей, содержащие информацию о симптоматических особенностях ГИСО пищевода. Начальные симптомы чаще всего связаны с локализацией первичной опухоли, но в отдельных случаях указывают на локализацию метастазов.

Диагностика

Диагностика ГИСО пищевода основана на данных анамнеза и осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также патолого-анатомического исследования операционного и/или биопсийного материала с ИГХ-анализом.

Для диагностики ГИСО пищевода применяют следующие методы: эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) пищевода, эзофагогастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в качестве минимального объема обследования; КТ или МРТ органов брюшной полости с контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса; позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ/КТ) при сомнительных результатах КТ и для оценки метаболического эффекта лечения [16]. С помощью мультиспиральной КТ (МСКТ) возможно выявление опухолей небольшого размера. Имеются данные о применении ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой для диагностики ГИСО. Считается, что максимальное стандартизованное значение поглощения (SUVmax) коррелирует со степенью злокачественности ГИСО, но окончательный диагноз затруднен [14, 142, 139]. Отмечено, что ПЭТ-авидность доброкачественных опухолей (в том числе лейомиом) ограничивает роль данного метода в дифференциальной диагностике подслизистых опухолей пищевода [140]. Однако ПЭТ/КТ информативна при оценке послеоперационного рецидива и реакции ГИСО на химиотерапию [14, 139].

По данным визуализирующих исследований, частота выявления локализованных ГИСО составила 59% (n=49), местнораспространенных — 25,3% (n=21), метастатических — 13,3% (n=11) [12].

Эндоскопическая ультрасонография и тонкоигольная аспирационная биопсия

Сообщается, что ЭУС применяется с целью определения размера, формы, характера опухоли, ее отношения к слоям пищевода [141]. Предварительную гистологическую оценку с ИГХ-анализом можно применить для дифференциальной диагностики мезенхимальных опухолей пищевода, а также для лечения ГИСО с помощью ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) [142]. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под ультразвуковым контролем или кор-биопсия являются безопасными процедурами, однако перед операцией их использование обсуждается [16]. Показаниями могут являться опухоли более 2 см с наблюдаемым увеличением и/или предполагаемое неоадъювантное лечение с применением ИТК [143].

Отмечено, что ТИАБ не выполняют при резектабельной опухоли и отсутствии потребности в неоадъювантной терапии, при подслизистых поражениях, поскольку рубцевание может затруднить эвакуацию. Кроме того, имеется риск диссеминации опухоли и неконтролируемого кровотечения за счет разрушения капсулы [5, 16, 31, 140, 144]. Пищевод не имеет серозной оболочки, что еще больше повышает риск метастазирования.

Морфологическое исследование

При выполнении морфологического исследования ГИСО можно классифицировать как веретенообразные (70%), эпителиоидные (20%) или смешанные (10%) [106]. Оцениваются локализация, размер опухоли, чистота края резекции, факт наличия/отсутствия разрыва капсулы, количество митозов. Это необходимо для определения группы риска рецидива: низкий (2 см и 5 митозов в 50 п.з.), промежуточный (2—5 см и 5 митозов в 50 п.з.) или высокий (>5 см или >5 митозов в 50 п.з.) [5]. Диагноз ГИСО ставится по результатам ИГХ-окрашивания в биоптатах или оперативных образцах. Показано, что ГИСО являются c-kit (CD117)-положительными, 70—85% экспрессируют CD-34, DOG-1, 30—40% очагово или диффузно позитивны на SMA и 5% экспрессируют десмин и S100 [5, 14, 34].

В CD117- и/или DOG1-негативных опухолях (3—5% случаев) необходим молекулярно-генетический анализ, что важно для диагностики и определения риска прогрессирования заболевания с целью назначения адъювантной терапии [136, 145, 146]. Определение мутаций в гене *C-KIT* (экзоны 9,11,13 и 17) в биопсийном и/или операционном материале при положительном CD117 и/или DOG1 подтверждает диагноз ГИСО. Большинство ГИСО характеризуются наличием мутаций в генах *C-KIT* (70—85%) или *PDGFRA* в экзонах 12, 14, 18, D842V (5—15%) [147]. Для выявления мутаций в генах *C-KIT* и *PDGFRA* применяют секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения (NGS), флуоресцентную гибридизацию *in situ*.

Таким образом, результат морфологического исследования должен содержать следующие данные:

1) локализация, размеры и гистологический подтип опухоли;

2) митотический индекс (<5, 6—10, >10 в 50 п.з.);
3) наличие опухолевых клеток по краю резекции органа;
4) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов);
5) степень лечебного патоморфоза при наличии предшествующего лечения;
6) уровень экспрессии маркеров: CD117, CD34, SMA, десмина, DOG1, NSE и др.;
7) наличие мутации в генах *C-KIT*, *PDGFRA*.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ГИСО пищевода включает злокачественные и доброкачественные опухоли, в том числе лейомиому, гемангиому, шванному, папиллярную эпителиому, лейомиосаркому, десмоидную и дедифференцированную липосаркому, а также ангиосаркому и метастатическую меланому, которые могут быть KIT-положительными [14].

Предоперационная диагностика ГИСО пищевода затруднена из-за недостаточной специфичности симптомов и сходства эндоскопической и рентгенографической картины с лейомиомой пищевода [21], однако гистологическое исследование и ИГХ-анализ позволяет их различать. Имеется предположение, что ТИАБ под контролем ЭУС может быть использована для дифференциальной диагностики с низким риском осложнений и без ущерба для дальнейшего хирургического вмешательства [16, 143]. Однако появление рубца после биопсии в случае лейомиомы может затруднить энуклеацию, а также есть риск разрыва опухоли и ее распространения [5].

Лечение

По данным 47 исследований [6, 10—12, 16, 18, 19, 21, 26— 64], хирургическое вмешательство выполнено 246 (67,2%) из 366 пациентов, в том числе эзофагэктомия проведена 162 (65,8%) больным, энуклеация — 61 (24,8%), эзофагогастрэктомия — 14 (5,7%), субтотальная резекция пищевода — 9 (3,6%). Лекарственная терапия проводилась 124 (33,8%) пациентам, из них неоадъювантная терапия ИТК — 55 (44,4%), адъювантная — 64 (51,6%), 5 (4%) пациентов получали только ИТК длительно (при нерезектабельных или метастических ГИСО), а 4 (1,1%) пациента не получили никакого лечения.

Хирургическое лечение

В связи с анатомическими особенностями пищевода сегментарные и клиновидные резекции пищевода не выполняются [25], поэтому хирургические возможности ограничиваются эзофагэктомией или энуклеацией опухоли [16, 148]. Важно, что ГИСО пищевода редко метастазируют в лимфатические узлы, поэтому рутинная лимфаденэктомия не рекомендуется [123, 125].

Энуклеация может быть выполнена при опухолях небольшого размера (2—5 см) с четкой неповрежденной капсулой, ограниченных мышечным слоем пищевода, без поражения слизистой оболочки [16, 25, 53]. Энуклеация является лучшим вариантом у пациентов с сопутствующими заболеваниями в плане послеоперационных осложнений и смертности [53]. Однако при энуклеации возрастает риск наличия R1 края резекции [19]. Эзофагэктомия рекомендуется при крупных (более 9 см) ГИСО, при опухолях, отнесенных к категории высокого риска по критериям NCCN (по размеру и скорости митоза), при опухолях с изъязвлением [16, 25]. Выбор между эзофагэктомией и энуклеацией при опухолях размером от 6 до 9 см осуществляется исходя из коморбидности пациента, локализации и степени агрессивности опухоли. Результаты этих двух операций схожи при правильном отборе пациентов. Есть опыт проведения малоинвазивных операций при ГИСО пищевода [40, 42, 124]. Для лечения небольших (<3 см) субэпителиальных опухолей верхних отделов ЖКТ можно использовать подслизистую туннельную эндоскопическую резекцию, что позволяет расширить показания к хирургическому вмешательству для пациентов с небольшими опухолями и низким риском [67, 68].

Для определения риска прогрессирования после оперативного вмешательства для ГИСО пищевода можно использовать схему H. Joensuu (2008) [11]. Пациенты с низким риском, без хирургической резекции и получения иматиниба имели хорошие исходы, что свидетельствует о том, что активное наблюдение может иметь большее значение при заболеваниях низкого риска с небольшим размером первичной опухоли и минимальной митотической активностью у тщательно отобранных пациентов.

Неоадъювантная терапия

Неоадъювантная терапия (НАТ) показана пациентам с ГИСО пищевода, так же как и пациентам с другими локализациями ГИСО ЖКТ [20, 40, 45, 126, 127]. Уменьшение размера опухоли с помощью НАТ иматинибом может быть использовано для уменьшения объема резекции, особенно у пациентов с ГИСО пищевода, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, поскольку широкая резекция может привести к потере функции и значительно повлиять на послеоперационное качество жизни. Неоадъювантное лечение можно рассматривать у пациентов с большим размером опу-

холи и/или высоким митотическим индексом, а также при местнораспространенных ГИСО для уменьшения размера опухоли, выполнения органосохраняющих операций, получения R0 края резекции, снижения риска интраоперационных осложнений (в том числе разрыва опухоли) и благоприятного долгосрочного результата [65, 69, 70, 84, 90, 104]. Однако необходима осторожность во время НАТ, поскольку есть риск кровотечения из-за некроза опухоли или кистозных изменений [14, 89]. При локализованной ГИСО, несмотря на более высокий риск, НАТ более 3 мес ассоциировалась с улучшением выживаемости и снижением уровня 90-дневной послеоперационной смертности без различий в вероятности достижения резекции R0 [149]. Продолжительность лечения варьирует от нескольких дней до года, в среднем от 6 до 12 мес [40, 65, 71, 72, 118].

Адъювантная терапия

Во многих клинических исследованиях показано, что адъювантная терапия иматинибом снижает частоту рецидивов после операции [7, 8, 91] и улучшает ОВ [107, 150]. Однако в эти исследования не были включены ГИСО пищевода из-за их редкости.

В исследовании ACOSOG Z9001 продемонстрировано увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с локализованным ГИСО высокого риска, принимавших иматиниб в течение года, по сравнению с плацебо. В исследование включены пациенты с полным удалением ГИСО ЖКТ размером не менее 3 см и c-KIT+ [7]. Согласно исследованию SSG18, наблюдалось улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ у пациентов с ГИСО ЖКТ c-KIT+, получавших иматиниб в течение 3 лет, по сравнению с пациентами, получившими иматиниб в течение 1 года. Лечение иматинибом в течение 3 лет в настоящее время является стандартной терапией ГИСО с умеренным или высоким риском рецидива [8]. Имеется предположение, что терапия иматинибом в течение 5 лет может улучшить БРВ и 5-летнюю ОВ у пациентов с операбельным ГИСО с высоким риском рецидива [85].

Обнаружение мутаций играет значительную роль в вопросе о возможном лечении иматинибом. Возможно наличие первичной резистентности к иматинибу [75] или развитие вторичной (возникает после 6 и более месяцев терапии) за счет новых мутаций *KIT* и *PDGFRA* [73, 151, 152]. Мутации экзона 11 *KIT* связаны с высокой чувствительностью к иматинибу, а мутация экзона 9 *KIT* чувствительна к иматинибу на 40%, поэтому необходимы более высокие дозы [74, 92]. Устойчивы к иматинибу ГИСО с мутациями D842V экзона 18 *PDGFRA*, а также с более редкими мутациями *RAF*, *PI3K*, *NF1*, ГИСО с дефицитом SDH [75, 119].

Нерезектабельные, метастатические опухоли

Лекарственное лечение. Для снижения риска рецидива у пациентов из группы высокого риска при местнораспространенном, неоперабельном, а также метастатическом заболевании в 1-й линии применяется иматиниб [108]. Согласно исследованию BFR14, в случае метастатического ГИСО лечение иматинибом следует продолжать пожизненно до тех пор, пока не будут достигнуты ответ на терапию или стабилизация заболевания, поскольку прекращение приема приводит к высокому риску прогрессирования [109].

При резистентных к иматинибу ГИСО применяются ИТК 2-й линии (сунитиниб) [110] и 3-й линии (регорафениб) [111]. Могут быть использованы дазатиниб [86], сорафениб [93], нилотиниб [94, 95], понатиниб, особенно с мутацией экзона 11 *KIT* [96], кабозантиниб [97]. При метастатических ГИСО, прогрессирующих после 1-й и 2-й линии терапии у пациентов с транслокацией NTRK, возможно назначение ларотректиниба [153] или энтректиниба [154]. При ГИСО с дефицитом SDH возможно применение сунитиниба, некоторую эффективность показал пазопаниб во 2-й линии [105], исследуется эффективность темозоломида [155, 156]. Имеются данные о пользе повторного назначения ИТК (например, в качестве 4-й линии), который ранее был эффективен и хорошо переносился [76, 77, 112].

В некоторых странах одобрен ряд других ИТК для лечения распространенного/метастатического ГИСО. Рипретиниб одобрен в США в качестве 4-й линии (для пациентов, которые ранее получали лечение тремя и более ИТК, включая иматиниб) [113, 157, 158]. Проведено сравнение эффективности рипретиниба и сунитиниба в качестве 2-й линии терапии [114]. Авапритиниб одобрен в США для лечения ГИСО с мутацией в экзоне 18 *PDGFRA*, включая мутацию D842V [87, 98, 115, 159] В исследовании CHAPTER-GIST-301 [116] оценивалась эффективность ингибитора белков теплового шока (HSP90) пимитеспиба, который в дальнейшем одобрен в Японии в качестве 4-й линии терапии. Активно исследуются комбинации препаратов при прогрессировании ГИСО и устойчивости к имеющимся ИТК: безукластиниб + сунитиниб [99, 122], биниметиниб + иматиниб [100, 160]: пимитеспиб + иматиниб [161], селинексор + иматиниб [101], а также проводятся исследования *in vitro* сочетания иматиниба с ингибитором MEK и PI3K. Продолжается разработка новых ИТК: это довитиниб [162, 163] и фамитиниб [121]. Изучается возможность применения иммунотерапии в комбинации с ИТК [102, 164, 165].

Хирургическое лечение. Имеются данные о возможности хирургического вмешательства у тщательно отобранных пациентов с метастатическим ГИСО после приема ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба или сунитиниба), однако эффективность данно-

го подхода недостаточно ясна из-за отсутствия крупных РКИ. При этом возможно выполнение неполных резекций и высока вероятность хирургических осложнений [78]. Положительный результат от операции возможен у пациентов, чувствительных к ИТК, со стабилизацией процесса или локальным прогрессированием на фоне приема ИТК [81, 117], однако возможно выполнение неполных резекций и развитие осложнений, поэтому необходим строгий отбор пациентов [82].

Немедикаментозное лечение. При метастатическом поражении печени возможно проведение эмболизации печеночной артерии [83], радиочастотной аблации (при прогрессировании в одном метастазе, но стабильном состоянии других) [80] или лучевой терапии [88], что крайне спорно.

Клинический исход и выживаемость при гастроинтестинальных стромальных опухолях пищевода

Данные 5-летней ОВ пациентов с ГИСО пищевода и ПЖП были доступны в исследованиях A.M. Briggler и соавт. [11], B. Azab и соавт. [18], и при расчете она составила 67,4%. Медиана ОВ при ГИСО пищевода, по исследованиям A.M. Briggler и соавт. [11], B. Azab и соавт. [18], T. Abdalla и соавт. 2023 [17], M. Mohammadi и соавт. [12], составила 131 мес.

По данным T.Abdalla и соавт., 1-летняя, 3-летняя, 5-летняя и 10-летняя ОВ у пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ (включая пищевод, ПЖП и желудок) составила 93,2%, 85,8%, 78,9% и 51,8% соответственно [17].

При анализе клинических наблюдений (25 пациентов) при наблюдении от 6 до 72 мес (медиана 24 мес) 22 (88%) пациента остались живы без прогрессирования и рецидива, у 2 (8%) пациентов наблюдалось прогрессирование и 1 (4%) пациент умер от заболевания.

Обсуждение

Сообщается, что ГИСО пищевода являются редкими опухолями и, по данным авторов, составляют примерно 2,7% от всех ГИСО [17]. Анализ исследований свидетельствуют о неуклонном росте числа ГИСО верхних отделов ЖКТ за последнее десятилетие [17, 18].

По данным эпидемиологических исследований, ГИСО чаще встречаются в ПЖП и дистальной трети пищевода, что связано с большим количеством клеток Кахаля в данных областях. Частота ГИСО пищевода у мужчин была несколько выше, чем у женщин (57,5% и 42,5%), что соответствует многим предыдущим исследованиям [21, 22, 142, 165], однако в проведенном ранее систематическом обзоре выявлено одинаковое распределение по полу [2]. Такие расхождения могут быть связаны с неоднородным распределением. T. Abdalla и соавт. [17] объясняют, что до 75 лет чаще болели мужчины, а после 75 лет — женщины, что обусловлено более высокой продолжительностью жизни женщин в общей популяции [2].

К 2016 г., постепенно нарастая, доля заболеваемости достигла 5% от всех опухолей ЖКТ [17, 18], тогда как ранее она составляла около 1%. Рост может быть связан с улучшением диагностики (ИГХ-маркеры стали стандартными в диагностике) и разрешением дилеммы неправильной классификации (ранее ГИСО классифицировали как лейомиосаркому).

Отмечено, что ГИСО пищевода связаны с более короткой ОВ по сравнению с ГИСО желудка. Это может быть обусловлено как анатомическими факторами (эзофагэктомия считается более тяжелой операцией по сравнению с резекций желудка), так и биологическими факторами (более высокий метастатический индекс (МИ) и частота дикого типа) . Другие факторы, влияющие на ОВ, были неоднозначными. Так, T. Abdalla и соавт. показали, что размер опухоли не влияет на ОВ, однако это расходится с данными других авторов [17]. Возможно, исследования других авторов выполнены до/в начальный период применения иматиниба, который значительно улучшает прогноз ГИСО. Женщины имели более высокую ОВ по сравнению с мужчинами, что ранее наблюдалось при ГИСО желудка и тонкой кишки [166, 167]. Объяснить это сложно, так как не было статистически значимой разницы между риском развития метастатического заболевания и полом, однако есть мнение, что это связано с более агрессивными характеристиками опухоли (высокий МИ) у пациентов мужского пола [168].

Показано, что ГИСО пищевода склонны к раннему метастазированию. Отдаленные метастазы чаще всего локализуются в печени, затем в легких, грудной полости, плевре, брюшине и подкожной клетчатке. Это может быть связано с особенностями венозного оттока, анатомической локализации и строения пищевода, так как кровь оттекает через венозное сплетение пищевода по полунепарным и непарным венам в верхнюю полую вену, а также в воротную вену. Объяснением высокой склонности ГИСО пищевода к метастазированию может являться отсутствие у пищевода серозной оболочки [11, 106].

Сообщается, что ГИСО пищевода часто обнаруживаются случайно во время рутинной диагностики или при обследованиях по поводу других заболеваний, количество симптомных пациентов с данной патологией превосходит количество бессимптомных, несмотря на улучшение идентификации этих опухолей с помощью функциональной диагностики. Это может быть связано как с быстрым ростом и метастазированием опухолей и их сравнительно большими

Таблица 6. **Дифференциальная диагностика лейомиомы и гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода**

Table 6. **Differential diagnosis of esophageal leiomyoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST)**

Признак	Лейомиома	ГИСО
Клеточность	Низкая	Высокая
Особенность окраски	Эозинофильная	Базофильная
CD117	–	+
CD34	–	+
Актин	+	–
Десмин	+	–

(к моменту обнаружения) размерами в группе ГИСО, так и с тем фактом, что в связи с редкостью патологии в исследования обычно попадают пациенты с уже развившимися симптомами, а также симптомами, нетипичными для большей части ГИСО пищевода.

Диагностика ГИСО пищевода основана на данных лабораторных и инструментальных методов, окончательный диагноз устанавливают по результатам морфологического исследования и ИГХ-анализа на CD117 и CD34. При CD117- и/или DOG1-негативных опухолях необходим молекулярно-генетический анализ [136, 145, 146]. Гистологически ГИСО пищевода с умеренной клеточностью имеют веретеноклеточный тип строения со слабым или умеренным полиморфизмом. Могут обнаруживаться участки с палисадообразным расположением ядер, напоминающие шванному. В отличие от ГИСО шваннома является доброкачественной S100-положительной веретеноклеточной опухолью и чаще локализуется в желудке. Эпителиоидное строение ГИСО встречается реже и более характерно для ГИСО ПЖП. Дифференциальную диагностику ГИСО пищевода необходимо проводить с лейомиомой, которая является более распространенной доброкачественной мезенхимальной опухолью [169] **(табл. 6)**.

Основным методом лечения локализованных ГИСО пищевода является хирургическое вмешательство — энуклеация или эзофагэктомия [6]. Выбор хирургической тактики активно обсуждается [16, 142, 148]. Некоторые авторы приводят стратификацию пациентов на группы для определения дальнейшей тактики: 1) при хорошо отграниченных опухолях менее 5 см проводится торакоскопическая энуклеация без предоперационной ТИАБ; 2) при опухолях от 5 до 10 см требуется предоперационная ТИАБ и, возможно, эзофагэктомия в зависимости от инвазии слизистой и мышечной оболочки, вовлечения ПЖП и результатов ПЭТ/КТ; 3) при опухолях более 10 см проводится ТИАБ с решением вопроса о неоадъювантной терапии при нерезектабельной опухоли. Однако не для всех опухолей был оценен край резекции, что могло отрицательно повлиять на оценку результата хирургического вмешательства [16]. В других исследованиях отмечается, что торакоскопическая энуклеация возможна при размерах ГИСО пищевода от 3 до 8,5 см [170].

Химиотерапия оказалась малоэффективной, однако терапия ИТК продемонстрировала высокую эффективность [90]. Неоадъювантная терапия иматинибом может быть рассмотрена для пациентов с трудно/нерезектабельными опухолями, опухолями больших размеров, локализованными или местнораспространенными ГИСО [90, 171, 172]. Отмечено, что НАТ может обеспечить возможность R0 резекции и выполнение органосохраняющей операции, что очень важно для ГИСО пищевода [173]. Использование неоадъювантной терапии при местнораспространенном ГИСО может увеличить риск предоперационных и интраоперационных осложнений, но тщательная оценка состояния до и во время операции приводит к благоприятным результатам. Некоторые авторы считают неоправданным назначение НАТ при локализованных резектабельных ГИСО пищевода, а также адъювантной терапии при локализованных и полностью удаленных опухолях [16]. F. Duffaud и соавт. [19] считают, что необходимость НАТ следует рассматривать, если операция противопоказана или приведет к негативному влиянию на функциональное состояние пациента.

Продемонстрирована эффективность адъювантной терапии иматинибом [7, 8]. Однако в эти исследования не были включены ГИСО пищевода из-за их редкости, поэтому необходимы дополнительные сравнительные исследования для определения эффективности адъювантной терапии иматинибом при ГИСО пищевода. Адъювантная терапия иматинибом снижает частоту рецидивов после операции [7, 91], а также более длительная терапия улучшает безрецидивную и общую выживаемость [8, 107, 150, 174].

При метастатическом или рецидивирующем ГИСО основным методом является назначение ИТК [173, 175]. Однако ИТК не всегда эффективны, например при первичной устойчивости ГИСО с отдельными мутациями, при непереносимости и развитии вторичной резистентности. Эти ограничения стимулируют поиск альтернативных подходов к лечению ГИСО [176]. В их числе комбинированная терапия, создание новых ИТК, конъюгатов «лекарственное средство — антитело», применение иммунотерапии [177, 178].

Большинству пациентов выполнено оперативное лечение (64,8%), а также проведена лекарственная терапия (34%) в виде НАТ (44,4%) и адъювантного (51,6%) лечения ИТК, что соответствует результатам других авторов. F. Feng и соавт. в систематическом обзоре обобщили 135 случаев пищеводных ГИСО [106]. Размер опухоли был единственным независимым предиктором прогноза пищеводных ГИСО. В 89,63% случаев выполнялась полная хирургическая резекция, в 3% — паллиативная, 28,36% — адъювантная терапия иматинибом, в 1,5% — НАТ иматинибом, 6% получали только иматиниб. Отмече-

но, что 5-летняя ОВ составила 65,9%. S. Lott и соавт. проанализировали 55 случаев пищеводных ГИСО, которые чаще классифицировались как ГИСО высокого риска, а 5-летние БРВ и ОВ составили 65,3% и 48,3% соответственно. При этом для ГИСО пищевода был значительно худший прогноз, чем для ГИСО желудка [142].

Ограничениями данного систематического обзора являются включение статей только на английском и русском языках, а также одной статьи на немецком языке, что могло привести к игнорированию релевантных данных, опубликованных на других языках. Не проводился анализ гетерогенности между включенными исследованиями, что ограничивает возможность оценки обобщаемости результатов. Не во всех исследованиях содержалась полная информация об эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении ГИСО пищевода, поэтому подсчет результатов строился на небольшом количестве исследований, содержащих всю необходимую информацию. Наконец, ввиду редкости заболевания в основном найдены описания клинических случаев и серий случаев, а количество когортных и клинических исследований, включая РКИ, оказалось ограниченным. Эти ограничения могут повлиять на полноту и достоверность выводов данного систематического обзора.

Выводы

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода следует подозревать преимущественно у мужчин старше 60 лет, имеющих симптоматику, характеризующуюся в основном дисфагией, дискомфортом в груди, стремительной потерей веса, кровотечением.

В диагностике наиболее информативными инструментальными методами являются эндоскопическая ультрасонография пищевода, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастированием. С целью дифференциальной диагностики в сомнительных случаях применяется предоперационная биопсия с гистологическим исследованием. Наиболее часто используемыми при иммуногистохимическом исследовании маркерами являются DOG1, CD117, CD34, они позволяют дифференцироватьгастроинтестинальные стромальные опухоли пищевода от лейомиом, гемангиом, шванном, лейомиосарком. Для выявления мутаций в генах *C-KIT* и *PDGFRA* применяется секвенирование по Сэнгеру.

Подходы к лечению, включающие хирургическое вмешательство и таргетную терапию, зависят от размера, стадии, наличия изъязвления, митотической активности, категории риска опухоли. Так, пациентам со средним и высоким риском, при опухоли большого размера (>5 см), с участками изъязвления, высокой скоростью митоза чаще проводится эзофагэктомия, в других случаях (низкий риск) применяется энуклеация. Неоадъювантная терапия иматинибом снижает вероятность разрыва опухоли и улучшает частоту R0-резекций, в то время как адъювантная терапия повышает общую и безрецидивную выживаемость при лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода. Поскольку сообщения об эффективности неоадъювантного/адъювантного лечения иматинибом гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода представлены в виде описаний клинических случаев или серии случаев, все еще требуется рассмотрение оценки терапии.

При нерезектабельных опухолях, рецидиве или метастазах основной метод лечения — таргетная терапия иматинибом. При диком типе гастроинтестинальной стромальной опухоли с дефицитом SDH рекомендуется прием сунитиниба или регорафениба. При мутации D842V в экзоне 18 *PDGFRA* возможно применение дазатиниба.

Будущие перспективы в этой области — дополнительные исследования заболеваемости в разных регионах, оценка эффективности ингибиторов тирозинкиназы в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей пищевода, открытие новых препаратов, способных увеличить общую выживаемость пациентов.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Жарова М.Е., Никонов Е.Л.
Сбор и обработка материала — Кошманова А.Н., Йоргова Д.И., Вергус Е.С.
Статистический анализ данных — Кошманова А.Н., Вергус Е.С.
Написание текста — Кошманова А.Н., Йоргова Д.И., Вергус Е.С.
Редактирование — Жарова М.Е., Никонов Е.Л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution:
Study design and concept — Zharova M.E., Nikonov E.L.
Data collection and processing — Koshmanova A.N., Yorgova D.I., Vergus E.S.
Statistical analysis — Koshmanova A.N., Vergus E.S.
Text writing — Koshmanova A.N., Yorgova D.I., Vergus E.S.
Editing — Zharova M.E., Nikonov E.L.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet*. 2007;369(9574):1731-1741. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60780-6
2. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology*. 2016;40:39-46. https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031
3. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(12):865-878. https://doi.org/10.1038/nrc3143
4. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):22. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv*. 2001;438(1):1-12. https://doi.org/10.1007/s00428000033
6. Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, Piessen G, Mariette C; FREGAT Working Group — FRENCH. *Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor. Annals of Surgery*. 2015;261(1):117-124. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000505
7. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9669):1097-1104. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60500-6
8. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272. https://doi.org/10.1001/jama.2012.347
9. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, Pennacchioli E, Casali PG, Gronchi A. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *European Journal of Surgical Oncology*. 2009;35(7):739-745. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.11.005
10. Siewert E, Tietze L, Maintz C, Geier A, Dietrich CG, Matern S, Gartung C. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST): variable klinische Manifestationen vom Zufallsbefund bis zur akuten gastrointestinalen Blutung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2004;42(3):233-242. https://doi.org/10.1055/s-2004-812729
11. Briggler AM, Graham RP, Westin GF, Folpe AL, Jaroszewski DE, Okuno SH, Halfdanarson TR. Clinicopathologic features and outcomes of gastrointestinal stromal tumors arising from the esophagus and gastroesophageal junction. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018;9(4):718-727. https://doi.org/10.21037/jgo.2018.04.06
12. Mohammadi M, IJzerman NS, Hohenberger P, Rutkowski P, Jones RL, Martin-Broto J, Gronchi A, Schöffski P, Vassos N, Farag S, Baia M, Oosten AW, Steeghs N, Desar IME, Reyners AKL, van Sandick JW, Bastiaannet E, Gelderblom H, Schrage Y. Clinicopathological features and treatment outcome of oesophageal gastrointestinal stromal tumour (GIST): A large, retrospective multicenter European study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(8):2173-2181. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.03.234
13. Zhou Y, Zheng S, Sun M, Li Q. Diagnosis and Endoscopic Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors Arising from Esophagus. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2020;30(7):759-763. https://doi.org/10.1089/lap.2019.0792
14. Zhang FB. Diagnosis and surgical treatment of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(18):5630. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5630
15. Fei BY, Yang JM, Zhao ZS. Differential clinical and pathological characteristics of esophageal stromal tumors and leiomyomata. *Diseases of the Esophagus*. 2014;27(1):30-35. https://doi.org/10.1111/dote.12032
16. Lee HJ, Park SI, Kim DK, Kim YH. Surgical Resection of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(5):1569-1571. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.01.051
17. Abdalla TSA, Pieper L, Kist M, Thomaschewski M, Klinkhammer-Schalke M, Zeissig SR, Tol KK, Wellner UF, Keck T, Hummel R. Gastrointestinal stromal tumors of the upper GI tract: population-based analysis of epidemiology, treatment and outcome based on data from the German Clinical Cancer Registry Group. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023;149(10):7461-7469. https://doi.org/10.1007/s00432-023-04690-6
18. Azab B, Macedo FI, Cass SH, Ripat C, Razi SS, Picado O, Franceschi D, Livingstone AS, Yakoub D. A large national comparative study of clinicopathological features and long-term survivals between esophageal gastrointestinal stromal tumor and leiomyosarcoma. *The American Journal of Surgery*. 2019;218(2):323-328. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.046
19. Duffaud F, Meeus P, Bertucci F, Delhorme JB, Stoeckle E, Isambert N, Bompas E, Gagniere J, Bouché O, Toulmonde M, Salas S, Blay JY, Bonvalot S; French Sarcoma Group. Patterns of care and clinical outcomes in primary oesophageal gastrointestinal stromal tumours (GIST): A retrospective study of the French Sarcoma Group (FSG). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(6):1110-1116. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.017
20. Shinagare AB, Zukotynski KA, Krajewski KM, Jagannathan JP, Butrynski J, Hornick JL, Ramaiya NH. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: report of 7 patients. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):100-108. https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0017
21. Jiang P, Jiao Z, Han B, Zhang X, Sun X, Su J, Wang C, Gao B. Clinical characteristics and surgical treatment of oesophageal gastrointestinal stromal tumours. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(2):223-227. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.040
22. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal Stromal Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(2):211-222. https://doi.org/10.1097/00000478-200002000-00007
23. Winant AJ, Gollub MJ, Shia J, Antonescu C, Bains MS, Levine MS. Imaging and Clinicopathologic Features of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(2):306-314. https://doi.org/10.2214/AJR.13.11841
24. Fang FC, Tzao C, Cheng YL, Chan DC, Nieh S, Lee SC. Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in the Esoph-

agus: Report of Three Cases. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2007;45(12):1252-1256. https://doi.org/10.1055/s-2007-963428

25. Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD, de Hoyos AL, Talamonti MS, Adley B. Surgical Considerations for the Management and Resection of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(5):1717-1723. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.05.071
26. Padula A, Chin NW, Azeez S, Resetkova E, Andriko JA, Miettinen M. Primary gastrointestinal stromal tumor of the esophagus in an HIV-positive patient. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2005;9(1):49-53. https://doi.org/10.1053/j.anndiagpath.2004.10.006
27. Chang W, Tzao C, Hueng-yuan Shen D, Cheng C, Yu C, Hsu H. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) of the Esophagus Detected by Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50(7):1315-1318. https://doi.org/10.1007/s10620-005-2779-2
28. Papaspyros S, Papagiannopoulos K. Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm. A case presentation and literature review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;3(1):31. https://doi.org/10.1186/1749-8090-3-31
29. Obri MS, Nimri F, Kamran W, Nimri R, Pompa R, Zuchelli T. Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as Food Impaction and Pseudo-Achalasia. *ACG Case Reports Journal*. 2023;10(8):e01116. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001116
30. Iijima S, Maesawa C, Sato N, Ikeda K, Inaba T, Akiyama Y, Ishida K, Saito K, Masuda T. Gastrointestinal stromal tumour of the oesophagus: significance of immunohistochemical and genetic analyses of the c-kit gene. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;14(4):445-448. https://doi.org/10.1097/00042737-200204000-00020
31. Nakano A, Akutsu Y, Shuto K, Uesato M, Kono T, Hoshino I, Akanuma N, Maruyama T, Isozaki Y, Matsubara H. Giant esophageal gastrointestinal stromal tumor: report of a case. *Surgery Today*. 2015;45(2):247-252. https://doi.org/10.1007/s00595-014-0929-x
32. Morales-Maza J, Cisneros-Correa J, Del Ángel-Millán G, Rodríguez-Quintero JH, León-Cabral P, Cortés-González R. Reemplazo total esofágico mediante ascenso gástrico transmediastinal en tumor del estroma gastrointestinal esofágico: reporte de un caso quirúrgico raro. *Cirugia y Cirujanos*. 2019;87(6). https://doi.org/10.24875/CIRU.19000652
33. Ertem M, Baca B, Doğusoy G, Ergüney S, Yavuz N. Thoracoscopic Enucleation of a Giant Submucosal Tumor of the Esophagus. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2004;14(2):87-90. https://doi.org/10.1097/00129689-200404000-00008
34. Kaida H, Ishibashi M, Yuzuriha M, Kurata S, Arikawa S, Kawahara A, Uozumi J, Uchida M, Kobayashi M, Hirose Y, Fujita H, Kage M, Hayabuchi N. Glucose Transporter Expression of an Esophageal Gastrointestinal Tumor Detected by F-18 FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2010;35(7):505-509. https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181e05d79
35. Кащенко В.А., Пищик В.Г., Лодыгин А.В., Оборнев А.Д., Лобач С.М., Зинченко Е.И., Маслак О.С. Субтотальная резекция пищевода с одномоментной гастропластикой при гигантской гастроинтестинальной стромальной опухоли пищевода. *Эндоскопическая хирургия*. 2022;28(5):42-47. Kashchenko VA, Pishchik VG, Lodygin AV, Obornev AD, Lobach SM, Zinchenko EI, Maslak OS. Subtotal resection of the esophagus with simultaneous gastroplasty for giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2022;28(5):42 47. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/endoskop20222805142
36. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Одышев В.М. Случай успешного хирургического лечения гигантской GIST-опухоли пищевода. *Тюменский медицинский журнал*. 2010; 3-4:36. Afanas'ev SG, Avgustinovich AV, Odyshev VM A case of successful surgical treatment of a giant GIST tumor of the esophagus. *Tyumenskij meditsinskij zhurnal*. 2010;3-4:36. (In Russ.).
37. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н., Гончаров А.Г., Гончарова М.А., Голякова А.С. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(6):52-58. Bogomolov NI, Pakholchuk PP, Tomskikh NN, Goncharov AG, Goncharova MA, Golyakova AS. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): diagnosis and treatment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(6):52-58. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5a0a856cd0a467.14225823
38. Чернявский А.А., Лавров Н.А., Мартынова Д.Е., Палагин С.Е., Пономаренко А.А. Нестандартные оперативные вмешательства при гигантских мезенхимальных опухолях пищевода и желудка. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;2:48-54. Chernyavskiy AA, Lavrov NA, Martynova DE, Palagin SE, Ponomarenko AA. Non-standard surgery for giant mesenchymal tumors of the esophagus and stomach. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik*. 2015;2:48-54. (In Russ.).
39. Krishnamurthy A. A Targeted Approach to a Giant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Esophagus. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2013;4(2):148-150. https://doi.org/10.1007/s13193-013-0224-0
40. Neofytou K, Costa Neves M, Giakoustidis A, Benson C, Mudan S. Effective Downsizing of a Large Oesophageal Gastrointestinal Stromal Tumour with Neoadjuvant Imatinib Enabling an Uncomplicated and without Tumour Rupture Laparoscopic-Assisted Ivor-Lewis Oesophagectomy. *Case Reports in Oncology Medicine*. 2015;2015:1-6. https://doi.org/10.1155/2015/165736
41. Tomos P, Damaskos C, Dimitroulis D, Kouraklis G. Giant esophageal gastrointestinal stromal tumor mimicking mediastinal tumor treated by thoracic approach. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28(2):295-296.
42. Isaka T, Kanzaki M, Onuki T. Long-term survival after thoracoscopic enucleation of a gastrointestinal stromal tumor arising from the esophagus. *Journal of Surgical Case Reports*. 2015;2015(2):rju155-rju155. https://doi.org/10.1093/jscr/rju155
43. Al-Jiffry BO, Allam HM, Hatem M. Single-center experience of surgically resected gastrointestinal stromal tumors: A report of six cases, including a rare case involving the lower esophagus. *Oncology Letters*. 2015;9(2):745-748. https://doi.org/10.3892/ol.2014.2792
44. Mu ZM, Xie YC, Peng XX, Zhang H, Hui G, Wu H, Liu JX, Chen BK, Wu D, Ye YW. Long-term survival after enucleation of a giant esophageal gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(37):13632-13636. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13632
45. Yanagawa S, Tanabe K, Suzuki T, Tokumoto N, Arihiro K, Ohdan H. A large esophageal gastrointestinal stromal tumor that was successfully resected after neoadjuvant imatinib treatment: case report. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12(1):47. https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-47
46. Takeno S, Kamei M, Takahashi Y, Ono K, Moroga T, Kawahara K, Yamana I, Maki K, Shiroshita T, Yamashita Y. Long-term survival after excision of a giant esophageal gastrointestinal stromal tumor with imatinib mesylate resistance: report of a case. *Surgery Today*. 2014;44(9):1764-1767. https://doi.org/10.1007/s00595-013-0770-7
47. Nawara C, Augschöll C, Hutter J, Öfner D, Primavesi F. GIST des Ösophagus im linken tracheobronchialen Winkel: Resektion mittels rechtsthorakaler VATS. *Zentralblatt für Chirurgie — Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2013;138(5):499-501. https://doi.org/10.1055/s-0033-1350904

48. Sjogren PP, Banerji N, Batts KP, Graczyk MJ, Dunn DH. Rare presentation of a gastrointestinal stromal tumor with spontaneous esophageal perforation: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2013;4(7):636-639. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.02.029
49. Cho J, Kang GH, Kim KM, Park J, Shim YM. Aggressive gastrointestinal stromal tumour of the oesophagus with homozygous KIT exon 11 deletion mutation. Pathology. 2012;44(3):260-261. https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834e42f5
50. Fardoun T, Peyronnet B, Pery C, Sulpice L, Boudjema K, Meunier B. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus. *Diseases of the Esophagus*. 2013;26(3):336-337. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01240.x
51. Wang BY, Liu CC, Shih CS. Thoracoscopic Enucleation of a Gastrointestinal Stromal Tumor of the Esophagus. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2011;59(3):190-192. https://doi.org/10.1055/s-0030-1250502
52. Yilmaz R, Caliskan C, Icoz G. Giant gastrointestinal stromal tumour of the oesophagus presenting with atypic symptom. *ANZ Journal of Surgery*. 2010;80(4):293-294. https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05251.x
53. Yamada H, Shinohara T, Yokoyama K, Takasu K, Fujimori Y, Yamagishi K. Thoracoscopic Enucleation of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor Using Prone Positioning in a Patient with Severe Chronic Obstructive Lung Disease. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2011;21(7):635-639. https://doi.org/10.1089/lap.2011.0264
54. Portale G, Zaninotto G, Costantini M, Rugge M, Pennelli GM, Rampado S, Bocus P, Ancona E. Esophageal GIST: Case Report of Surgical Enucleation and Update on Current Diagnostic and Therapeutic Options. *International Journal of Surgical Pathology*. 2007;15(4):393-396. https://doi.org/10.1177/1066896907302366
55. Al-Salam S, El-Teraifi HA, Taha MS. Could imatinib replace surgery in esophageal gastrointestinal stromal tumor? *Saudi Medical Journal*. 2006;27(8):1236-1239.
56. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yıldız L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(5):1198-1199. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.12.046
57. Huang C, Hsu W, Wu Y, Chau G, Tsay S, Huang M. Enucleation of an advanced esophageal gastrointestinal stromal tumor with liver metastasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(2):482-484. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04106.x
58. Manu N, Richard P, Howard S. Bleeding esophageal Gist. *Diseases of the Esophagus*. 2005;18(4):281-282. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2005.00480.x
59. Gouveia AM, Pimenta AP, Lopes JM, Capelinha AF, Ferreira SS, Valbuena C, Oliveira MC. Esophageal Gist: Therapeutic implications of an uncommon presentation of a rare tumor. *Diseases of the Esophagus*. 2005;18(1):70-73. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2005.00446.x
60. Milman S, Kim AW, Farlow E, Liptay MJ. Enucleation of a Giant Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(5):1603-1605. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.09.010
61. Hamada S, Itami A, Watanabe G, Nakayama S, Tanaka E, Hojo M, Yoshizawa A, Hirota S, Sakai Y. Intracranial Metastasis from an Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor. *Internal Medicine*. 2010;49(8):781-785. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3124
62. Ozan E, Oztekin O, Alacacioglu A, Aykas A, Postaci H, Adibelli Z. Esophageal gastrointestinal stromal tumor with pulmonary and bone metastases. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2010;16(3):217-220. https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.1861-08.2
63. Dan D, Seetahal S, Persad R. Gastrointestinal Stromal Tumor of the Esophagus. *Journal of the National Medical Association*. 2009;101(5):462-465. https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30933-0
64. Iannicelli E, Sapori A, Panzuto F, Pilozzi E, Delle Fave G, David V. Oesophageal GIST: MDCT Findings of Two Cases and Review of the Literature. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2012;43(3):481-485. https://doi.org/10.1007/s12029-011-9295-8
65. Wang SY, Wu CE, Lai CC, Chen JS, Tsai CY, Cheng CT, Yeh TS, Yeh CN. Prospective Evaluation of Neoadjuvant Imatinib Use in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Emphasis on the Optimal Duration of Neoadjuvant Imatinib Use, Safety, and Oncological Outcome. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):424. https://doi.org/10.3390/cancers11030424
66. von Rahden BHA, Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Enucleation of submucosal tumors of the esophagus: minimally invasive versus open approach. *Surgical Endoscopy*. 2004;18(6):924-930. https://doi.org/10.1007/s00464-003-9130-9
67. Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surgical Endoscopy*. 2014;28(2):524-530. https://doi.org/10.1007/s00464-013-3197-8
68. Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(11):4354-4359. https://doi.org/10.1007/s00464-013-3023-3
69. Kang G, Kang Y, Kim KH, Ha SY, Kim JY, Shim YM, Heinrich MC, Kim KM, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumours of the oesophagus: a clinicopathological and molecular analysis of 27 cases. *Histopathology*. 2017;71(5):805-812. https://doi.org/10.1111/his.13292
70. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. Surgical Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment with Imatinib. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;14(1):14-24. https://doi.org/10.1245/s10434-006-9034-8
71. Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, Torres KE, Lazar A, Trent JC, Cormier JN, Pisters PW, Lev DC, Pollock RE, Feig BW, Hunt KK. Analysis of Prognostic Factors Impacting Oncologic Outcomes After Neoadjuvant Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(8):2499-2505. https://doi.org/10.1245/s10434-014-3632-7
72. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, Bonenkamp JJ, van der Graaf WT, de Wilt JH. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World Journal of Surgical Oncology*. 2012;10(1):111. https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-111
73. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, Vranckx H, Wasag B, Prenen H, Roesel J, Hagemeijer A, Van Oosterom A, Marynen P. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*. 2005;128(2):270-279. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.020
74. Vincenzi B, Napolitano A, Fiocco M, Mir O, Rutkowski P, Blay JY, Reichardt P, Joensuu H, Fumagalli E, Gennatas S, Hindi N, Nannini M, Spalato Ceruso M, Italiano A, Grignani G, Brunello A, Gasperoni S, De Pas T, Badalamenti G, Pantaleo MA, van Houdt WJ, IJzerman NS, Steeghs N, Gelderblom H, Desar IME, Falkenhorst J, Silletta M, Sbaraglia M, Tonini G, Martin-Broto J, Hohenberger P, Le Cesne A, Jones RL, Dei Tos AP, Gronchi A, Bauer S, Casali PG. Adjuvant Imatinib in Patients with GIST Harboring Exon 9 KIT Mutations: Results from a Multi-in-

stitutional European Retrospective Study. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(8):1672-1679. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1665

75. Farag S, Somaiah N, Choi H, Heeres B, Wang WL, van Boven H, Nederlof P, Benjamin R, van der Graaf W, Grunhagen D, Boonstra PA, Reyners AK, Gelderblom H, Steeghs N. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. *European Journal of Cancer.* 2017;76:76-83. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.007
76. Sawaki A, Kanda T, Komatsu Y, Nishida T. Impact of Rechallenge with Imatinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor after Failure of Imatinib and Sunitinib. *Gastroenterology Research and Practice.* 2014;2014:1-6. https://doi.org/10.1155/2014/342986
77. Vincenzi B, Nannini M, Badalamenti G, Grignani G, Fumagalli E, Gasperoni S, D'Ambrosio L, Incorvaia L, Stellato M, Spalato Ceruso M, Napolitano A, Valeri S, Santini D, Tonini G, Casali PG, Dei Tos AP, Pantaleo MA. Imatinib rechallenge in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors following progression with imatinib, sunitinib and regorafenib. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2018;10:1758835918794623. https://doi.org/10.1177/1758835918794623
78. Raut CP, Wang Q, Manola J, Morgan JA, George S, Wagner AJ, Butrynski JE, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM. Cytoreductive Surgery in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Sunitinib Malate. *Annals of Surgical Oncology.* 2010;17(2):407-415. https://doi.org/10.1245/s10434-009-0784-y
79. Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, Liu YY, Wang SY, Tsai CY, Chiang KC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *Journal of Surgical Oncology.* 2010;102(6):599-603. https://doi.org/10.1002/jso.21630
80. Jones RL, McCall J, Adam A, O'Donnell D, Ashley S, Al-Muderis O, Thway K, Fisher C, Judson IR. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2010;36(5):477-482. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.12.005
81. Yeh CN, Wang SY, Tsai CY, Chen YY, Liu CT, Chiang KC, Chen TW, Liu YY, Yeh TS. Surgical management of patients with progressing metastatic gastrointestinal stromal tumors receiving sunitinib treatment: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2017;39:30-36. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.045
82. Fairweather M, Cavnar MJ, Li GZ, Bertagnolli MM, DeMatteo RP, Raut CP. Prediction of morbidity following cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumour in patients on tyrosine kinase inhibitor therapy. *British Journal of Surgery.* 2018;105(6):743-750. https://doi.org/10.1002/bjs.10774
83. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, Ensor J, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, Murthy R, Hicks ME, Gupta S. Hepatic Arterial Embolization and Chemoembolization for Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *American Journal of Clinical Oncology.* 2009;32(6):574-581. https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31819cca35
84. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, Bonenkamp JJ, van der Graaf WT, de Wilt JH. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2013;39(2):150-155. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.004
85. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, Araujo DM, Trent J, Williams TF, Purkayastha DD, DeMatteo RP. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *JAMA Oncology.* 2018;4(12):e184060. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4060
86. Zhou Y, Zhang X, Wu X, Zhou Y, Zhang B, Liu X, Wu X, Li Y, Shen L, Li J. A prospective multicenter phase II study on the efficacy and safety of dasatinib in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors failed by imatinib and sunitinib and analysis of NGS in peripheral blood. *Cancer Medicine.* 2020;9(17):6225-6233. https://doi.org/10.1002/cam4.3319
87. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, Cassier PA, Mir O, Eskens F, Tap WD, Rutkowski P, Chawla SP, Trent J, Tugnait M, Evans EK, Lauz T, Zhou T, Roche M, Wolf BB, Bauer S, George S. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21(7):935-946. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2
88. Joensuu H, Eriksson M, Collan J, Balk MH, Leyvraz S, Montemurro M. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. *Radiotherapy and Oncology.* 2015;116(2):233-238. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.025
89. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Okuno S, Kane JM, von Mehren M. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *Journal of Surgical Oncology.* 2009;99(1):42-47. https://doi.org/10.1002/jso.21160
90. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, Bauer S, Fumagalli E, Nyckowski P, Nguyen BP, Kerst JM, Fiore M, Bylina E, Hoiczyk M, Cats A, Casali PG, Le Cesne A, Treckmann J, Stoeckle E, de Wilt JH, Sleijfer S, Tielen R, van der Graaf W, Verhoef C, van Coevorden F. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Annals of Surgical Oncology.* 2013;20(9):2937-2943. https://doi.org/10.1245/s10434-013-3013-7
91. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M, McCarter MD, Norton J, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Brennan MF, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology. Long-term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Annals of Surgery.* 2013;258(3):422-429. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7
92. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeijer A, Judson I; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European Journal of Cancer.* 2006;42(8):1093-1103. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.030
93. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR, Kang BY, Kang YK. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Investigational New Drugs.* 2012;30(6):2377-2383. https://doi.org/10.1007/s10637-012-9795-9
94. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, Litwin S, Lopez M, Lee J, Davey M, Bove B, von Mehren M. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2012;69(4):977-982. https://doi.org/10.1007/s00280-011-1785-7

95. Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Kakeji Y, Onozawa Y, Yamasaki M, Ohtsu A. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer.* 2011;117(20):4633-4641. https://doi.org/10.1002/cncr.26120

96. George S, von Mehren M, Fletcher JA, Sun J, Zhang S, Pritchard JR, Hodgson JG, Kerstein D, Rivera VM, Haluska FG, Heinrich MC. Phase II Study of Ponatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Efficacy, Safety, and Impact of Liquid Biopsy and Other Biomarkers. *Clinical Cancer Research.* 2022; 28(7):1268-1276. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2037

97. Schöffski P, Mir O, Kasper B, Papai Z, Blay JY, Italiano A, Benson C, Kopeckova K, Ali N, Dileo P, LeCesne A, Menge F, Cousin S, Wardelmann E, Wozniak A, Marreaud S, Litiere S, Zaffaroni F, Nzokirantevye A, Vanden Bempt I, Gelderblom H. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST'. *European Journal of Cancer.* 2020;134:62-74. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.021

98. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, Schöffski P, Cassier PA, Mir O, Chawla SP, Eskens FALM, Rutkowski P, Tap WD, Zhou T, Roche M, Bauer S. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *European Journal of Cancer.* 2021;145:132-142. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008

99. Wagner AJ, Severson PL, Shields AF, Patnaik A, Chugh R, Tinoco G, Wu G, Nespi M, Lin J, Zhang Y, Ewing T, Habets G, Burton EA, Matusow B, Tsai J, Tsang G, Shellooe R, Carias H, Chan K, Rezaei H, Sanftner L, Marimuthu A, Spevak W, Ibrahim PN, Inokuchi K, Alcantar O, Michelson G, Tsiatis AC, Zhang C, Bollag G, Trent JC, Tap WD. Association of Combination of Conformation-Specific KIT Inhibitors With Clinical Benefit in Patients With Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors. *JAMA Oncology.* 2021;7(9):1343-1350. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2086

100. Chi P, Qin LX, Camacho N, Kelly CM, D'Angelo SP, Dickson MA, Gounder MM, Keohan ML, Movva S, Nacev BA, Rosenbaum E, Thornton KA, Crago AM, Francis JH, Martindale M, Phelan HT, Biniakewitz MD, Lee CJ, Singer S, Hwang S, Berger MF, Chen Y, Antonescu CR, Tap WD. Phase Ib Trial of the Combination of Imatinib and Binimetinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(8):1507-1517. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3909

101. Serrano C, Valverde C, Cruz Jurado J, Martinez-Trufero J, Guri X, Giuppi M, Redondo A, Suarez-Paniagua B, Romagosa C, Martinez V. A phase Ib/II study of selinexor in combination with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): SeliGIST/GEIS-41 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15_suppl):11534-11534. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11534

102. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, Loo JK, Gaffney L, Schneider L, Patel Z, Erinjeri JP, Bluth MJ, Sjoberg A, Streicher H, Takebe N, Qin LX, Antonescu C, DeMatteo RP, Carvajal RD, Tap WD. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clinical Cancer Research.* 2017;23(12):2972-2980. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2349

103. Kozak K, Pantaleo MA, Fumagalli E, Nannini M, Bylina E, Poleszczuk J, Klimczak A, Casali PG, Rutkowski P. 1667TiP A phase II, single arm study of avelumab in combination with axitinib in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumor after failure of standard therapy — AXAGIST. *Annals of Oncology.* 2020;31:S990. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1892

104. Hohenberger P, Langer C, Wendtner CM, Hohenberger W, Pustowka A, Wardelmann E, Andre E, Licht T. Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: Results of APOLLON, a prospective, open label phase II study in KIT- or PDGFRA-positive tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15 Suppl):10031-10031. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.10031

105. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, D'Adamo D, McMillan A, Demetri GD, George S. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Annals of Oncology.* 2014;25(1):236-240. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt484

106. Feng F, Tian Y, Liu Z, Xu G, Liu S, Guo M, Lian X, Fan D, Zhangd H. Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor: Evaluation of a Pooled Case Series. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2446. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002446

107. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, Ramadori G, Hohenberger P, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Nilsson B, Sihto H, Bono P, Kallio R, Junnila J, Alvegård T, Reichardt P. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(3):244-250. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9170

108. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(4):626-632. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452

109. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, Duffaud F, Chevreau C, Cupissol D, Cioffi A, Emile JF, Chabaud S, Pérol D, Blay JY; French Sarcoma Group. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2010;11(10):942-949. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70222-9

110. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2006; 368(9544):1329-1338. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4

111. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013;381(9863):295-302. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1

112. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, Nam BH, Ramaiya N, Jagannathan J, Demetri GD. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a ran-

domised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1175-1182. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70453-4

113. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):923-934. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6
114. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(34):3918-3928. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294
115. Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, Patel S, Zhou Y, von Mehren M, Hohenberger P, Villalobos V, Brahmi M, Tap WD, Trent J, Pantaleo MA, Schöffski P, He K, Hew P, Newberry K, Roche M, Heinrich MC, Bauer S. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(28):3128-3139. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00217
116. Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, Takahashi T, Nishida T, Doi T. Pimitespib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):959-967. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.518
117. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, Liang XB, Cao H, Yan ZS, Shi YQ. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: A prospective randomised trial in China. *European Journal of Cancer*. 2014;50(10):1772-1778. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.280
118. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, Choi H, Qiao W, Thall P, Pollock RE, Benjamin RS, Trent JC. A Randomized, Phase II Study of Preoperative plus Postoperative Imatinib in GIST: Evidence of Rapid Radiographic Response and Temporal Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(4):910-919. https://doi.org/10.1245/s10434-008-0177-7
119. Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke CD, Blackstein ME, Demetri GD, von Mehren M, Maki RG, Pisters PW, DeMatteo RP. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15 Suppl):10006-10006. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10006
120. Cousin S. *A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors (REGOMUNE)*. Accessed August 20, 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03475953#more-information
121. Efficacy and Safety of Famitinib Versus Sunitinib in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour Patients After Failure of Imatinib. Accessed August 20, 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT0440922
122. Cogent Biosciences. (Peak) A Phase 3 Randomized Trial of CGT9486+Sunitinib vs. Sunitinib in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumors. Accessed August 20, 2024. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05208047
123. Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Migita K, Takano M, Nakajima Y. An esophageal gastrointestinal stromal tumor with regional lymph node metastasis. *Esophagus*. 2010;7(2):115-118. https://doi.org/10.1007/s10388-010-0231-y
124. Koyanagi K, Nakagawa M, Ozawa S, Nagase T, Seishima R, Kanai T. Thoracoscopic enucleation for small-sized gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: report of two cases. *Esophagus*. 2010;7(4):219-224. https://doi.org/10.1007/s10388-010-0243-7
125. Masuda T, Toh Y, Kabashima A, Aoki Y, Harimoto N, Ito S, Taomoto J, Ikeda O, Ohga T, Adachi E, Sakaguchi Y, Hirahashi M, Nishiyama K, Okamura T. Overt lymph node metastases from a gastrointestinal stromal tumor of the esophagus. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;134(3):810-811. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.06.002
126. Kobayashi H, Kiguchi G, Miki A, Uryuhara K, Okada N, Kaihara S, Imai Y, Hosotani R. A case report of giant esophageal gastrointestinal stromal tumor surgically resected after preoperative imatinib treatment. *Esophagus*. 2011;8(2):119-124. https://doi.org/10.1007/s10388-011-0264-x
127. Sato H, Kanda T, Hirota S, Bamba T, Sakamoto K, Kosugi SI, Matsuki A, Mashima Y, Watanabe G, Hatakeyama K. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumor of esophagus following preoperative imatinib treatment: a case report. *Esophagus*. 2010;7(1):65-69. https://doi.org/10.1007/s10388-009-0217-9
128. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(1):52-68. https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146010.92933
129. Luo Y, Wu Y, Chang X, Huang B, Luo D, Zhang J, Zhang P, Shi H, Fan J, Nie X. Identification of a novel FGFR2-KIAA1217 fusion in esophageal gastrointestinal stromal tumours: A case report. *Frontiers in Oncology*. 2022;12. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.884814
130. Haller F, Moskalev EA, Faucz FR, Barthelmeß S, Wiemann S, Bieg M, Assie G, Bertherat J, Schaefer IM, Otto C, Rattenberry E, Maher ER, Ströbel P, Werner M, Carney JA, Hartmann A, Stratakis CA, Agaimy A. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(4):567-577. https://doi.org/10.1530/ERC-14-0254
131. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(1):53-64. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181c20f4f
132. Ricci R, Martini M, Cenci T, Carbone A, Lanza P, Biondi A, Rindi G, Cassano A, Larghi A, Persiani R, Larocca LM. PDGFRA-mutant syndrome. *Modern Pathology*. 2015;28(7):954-964. https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.56
133. Arita A, Takahashi T, Nakajima K, Kurokawa Y, Hirota S, Nishida T, Yamashita K, Saito T, Tanaka K, Makino T, Yamasaki M, Kawai K, Motoyama Y, Morii E, Eguchi H, Doki Y. Surgery for multiple gastric gastrointestinal stromal tumors and large esophageal diverticulum related to germline mutation of the KIT gene: a case report. *Surgical Case Reports*. 2023;9(1):183. https://doi.org/10.1186/s40792-023-01766-w
134. Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, Safar V, Duffaud F, Blay JY, Emile JF. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *European Journal of Cancer*. 2013;49(11):2531-2541. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.005
135. Ohshima K, Fujiya K, Nagashima T, Ohnami S, Hatakeyama K, Urakami K, Naruoka A, Watanabe Y, Moromizato S, Shimoda Y, Ohnami S, Serizawa M, Akiyama Y, Kusuhara M, Mochizuki T, Sugino T, Shiomi A, Tsubosa Y, Uesaka K, Terashima M, Yamaguchi K. Driver gene alterations and activated signaling pathways

toward malignant progression of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Science*. 2019;110(12):3821-3833. https://doi.org/10.1111/cas.14202

136. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Ballman KV, Leinonen M, DeMatteo RP, Reichardt P. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer*. 2014;120(15):2325-2333. https://doi.org/10.1002/cncr.28669
137. Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona-García MC, Ameijide A, Gonzalez-Vidal A, Ortiz MR, Bosch R, Riu F, Parada D, Martí E, Miró J, Sirvent JJ, Galceran J, Marcos-Gragera R. Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with gastrointestinal stromal tumors: a population-based study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13(1):47. https://doi.org/10.1186/s12957-015-0474-0
138. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Hostein I, Bringuier PP, Emile JF. *KIT* and *PDGFRA* Mutations and the Risk of GI Stromal Tumor Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):634-642. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.4970
139. Park JW, Cho CH, Jeong DS, Chae HD. Role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Gastric GIST: Predicting Malignant Potential Pre-operatively. *Journal of Gastric Cancer*. 2011;11(3):173-179. https://doi.org/10.5230/jgc.2011.11.3.173
140. Dendy M, Johnson K, Boffa DJ. Spectrum of FDG uptake in large (>10 cm) esophageal leiomyomas. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(12):E648-E651. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.64
141. Săftoiu A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for the molecular diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: shifting treatment options. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2008;17(2):131-133.
142. Lott S, Schmieder M, Mayer B, Henne-Bruns D, Knippschild U, Agaimy A, Schwab M, Kramer K. Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *American Journal of Cancer Research*. 2015;5(1):333-343.
143. Stelow EB, Stanley MW, Lai R, Mallery S. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Findings of Gastrointestinal Leiomyomas and Gastrointestinal Stromal Tumors. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003;119(5):703-708. https://doi.org/10.1309/UWUV-Q001-0D9W-0HPN
144. Nemeth K, Williams C, Rashid M, Robinson M, Rasheed A. Oesophageal GIST—A rare breed case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015;10:256-259. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.023
145. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2008;53(3):245-266. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x
146. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(11):1045-1052. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70242-6
147. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, Sygut J, Chosia M, Rys J, Urbanczyk K, Kruszewski W, Sowa P, Siedlecki J, Debiec-Rychter M, Limon J; Polish Clinical GIST Registry. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Annals of Oncology*. 2012;23(2):353-360. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr127
148. Yamamoto H, Ebihara Y, Tanaka K, Matsui A, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Kurashima Y, Murakami S, Nakamura T, Tsuchikawa T, Okamura K, Shichinohe T, Hirano S. Robot-assisted thoracoscopic esophagectomy for gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;86:106335. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106335
149. Marqueen KE, Moshier E, Buckstein M, Ang C. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-weighted analysis. *International Journal of Cancer*. 2021;149(1):177-185. https://doi.org/10.1002/ijc.33536
150. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Okuno S, Kane JM, von Mehren M, Eisenberg BL. Phase II Trial of Neoadjuvant/adjuvant Imatinib Mesylate for Advanced Primary and Metastatic/recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumors: Long-term Follow-up Results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(4):1074-1080. https://doi.org/10.1245/s10434-011-2190-5
151. Nishida T, Kanda T, Nishitani A, Takahashi T, Nakajima K, Ishikawa T, Hirota S. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Science*. 2008;99(4):799-804. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00727.x
152. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG, DeMatteo RP. Acquired Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Occurs Through Secondary Gene Mutation. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(11):4182-4190. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2245
153. See full prescribing information for VITRAKVI. Accessed September 10, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf
154. US Food and Drug Administration. *Prescribing information — Rozlytrek*. Accessed September 10, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
155. Yebra M, Bhargava S, Kumar A, Burgoyne AM, Tang CM, Yoon H, Banerjee S, Aguilera J, Cordes T, Sheth V, Noh S, Ustoy R, Li S, Advani SJ, Corless CL, Heinrich MC, Kurzrock R, Lippman SM, Fanta PT, Harismendy O, Metallo C, Sicklick JK. Establishment of Patient-Derived Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor Models for Predicting Therapeutic Response. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(1):187-200. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2092
156. Temozolomide (TMZ) In Advanced Succinate Dehydrogenase (SDH)-Mutant/Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Accessed September 10, 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556384
157. Dhillon S. Ripretinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(11):1133-1138. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01348-2
158. See full prescribing information for QINLOCK. Accessed September 10, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213973s000lbl.pdf
159. US Food and Drug Administration. *FDA approves avapritinib for gastrointestinal stromal tumor with a rare mutation*. Accessed September 10, 2024. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-gastrointestinal-stromal-tumor-rare-mutation
160. Chi P, Qin LX, Nguyen B, Kelly CM, D'Angelo SP, Dickson MA, Gounder MM, Keohan ML, Movva S, Nacev BA, Rosenbaum E,

Thornton KA, Crago AM, Yoon S, Ulaner G, Yeh R, Martindale M, Phelan HT, Biniakewitz MD, Warda S, Lee CJ, Berger MF, Schultz ND, Singer S, Hwang S, Chen Y, Antonescu CR, Tap WD. Phase II Trial of Imatinib Plus Binimetinib in Patients With Treatment-Naive Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(9):997-1008. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02029

161. US National Library of Medicine. *A study of pimitespib in combination with imatinib in patients with GIST (CHAPTER-GIST-101)*. Accessed September 10, 2024. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05245968
162. Joensuu H, Blay JY, Comandone A, Martin-Broto J, Fumagalli E, Grignani G, Del Muro XG, Adenis A, Valverde C, Pousa AL, Bouché O, Italiano A, Bauer S, Barone C, Weiss C, Crippa S, Camozzi M, Castellana R, Le Cesne A. Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour refractory and/or intolerant to imatinib. *British Journal of Cancer*. 2017;117(9):1278-1285. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.290
163. Adis insight. Gastrointestinal stromal tumours. Accessed September 10, 2024. https://adisinsight.springer.com/drugs/800063657
164. US National Library of Medicine. *A phase I/II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors (REGOMUNE)*. Accessed September 10, 2024. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475953
165. US National Library of Medicine. *PDR001 plus imatinib for metastatic or unresectable GIST*. Accessed September 10, 2024. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609424
166. Call J, Walentas C, Eickhoff JC, Scherzer N. Survival of gastrointestinal stromal tumor patients in the imatinib era: life raft group observational registry. *BMC Cancer*. 2012;12(1):90. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-90
167. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23(2):70-83. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2006.09.001
168. IJzerman NS, van Werkhoven E, Mohammadi M, Hollander DD, Bleckman RF, Reyners AKL, Desar IME, Gelderblom H, Grünhagen DJ, Mathijssen RHJ, Steeghs N, van der Graaf WTA. Sex differences in patients with gastrointestinal stromal tumours: do they exist and does it affect survival? *ESMO Open*. 2022;7(6):100649. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100649
169. Volchenko NS, Mamontov AS, Goeva NS. Rare esophageal tumors. Onkologiya. P.A. *Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(6):453. https://doi.org/10.17116/onkolog20198061453
170. Cohen C, Pop D, Icard P, Berthet JP, Venissac N, Mouroux J. Is There a Place for Thoracoscopic Enucleation of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2019;67(07):585-588. https://doi.org/10.1055/s-0038-1670662
171. Keung EZ, Raut CP. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surgical Clinics of North America*. 2017;97(2):437-452. https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.12.001
172. Gronchi A, Raut CP. The Combination of Surgery and Imatinib in GIST: A Reality for Localized Tumors at High Risk, an Open Issue for Metastatic Ones. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(4):1051-1055. https://doi.org/10.1245/s10434-011-2191-4
173. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Targeted Systemic Therapy Using Kinase Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2325-2331. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.3439
174. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, Swallow CJ, Verma S; Canadian Advisory Committee on GIST. Gastrointestinal Stromal Tumours: Consensus Statement on Diagnosis and Treatment. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2006;20(3):157-163. https://doi.org/10.1155/2006/434761
175. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Followed by Surgical Resection for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Annals of Surgery*. 2007;245(3):347-352. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000236630.93587.59
176. Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, Heinrich MC. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022;19(5):328-341. https://doi.org/10.1038/s41571-022-00606-4
177. A phase 1, multicenter, open-label, first-in-human study of DS-6157a in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). Accessed September 10, 2024. https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/208008
178. DS-6157a in Participants with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Accessed September 10, 2024. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276415

Поступила 02.10.2024
Received 02.10.2024
Принята в печать 09.12.2024
Accepted 09.12.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 29–38
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401129

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 29–38
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401129

Эффективность Киотской классификации признаков гастрита в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*

© И.Ю. КОРЖЕВА[1, 2], Е.Н. ЛАКТЮНЬКИНА[1, 3], Л.В. КОЗЫРЬ[4], А.Ю. СЫЗРАНЦЕВ[2]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* является модифицируемым фактором риска рака желудка, который часто диагностируется на поздних стадиях. Киотская классификация гастрита разработана для повышения точности диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита и оценки предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Цель исследования. Оценить эффективность Киотской классификации гастрита в диагностике активной инфекции *H. pylori*.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай — контроль». В исследование включены 329 пациентов (206 женщин и 123 мужчины) с медианой возраста 49 лет (17—85 лет), проходивших обследование с 2020 по 2024 г. Использованы методы высокоточной эндоскопии в белом и узкоспектральном режимах. Диагностика *H. pylori* проведена путем морфологического исследования и быстрого уреазного теста. Статистический анализ включал логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Статистически значимые эндоскопические признаки инфицированной слизистой оболочки включали диффузную гиперемию (ОШ=255; 95% ДИ 91,3—937,3), широкие складки (ОШ=10,7; 95% ДИ 3,190—35,906), зернистость (ОШ=17,3; 95% ДИ 2,3—131,8) и отек слизистой оболочки (ОШ=15,1; 95% ДИ 8,663—26,445). Для неинфицированной слизистой оболочки характерны регулярное распределение собирательных венул (ОШ=0,018; 95% ДИ 0,006—0,060) и их повторное появление (ОШ=0,074; 95% ДИ 0,035—0,156). Построенная прогностическая модель показала чувствительность 92,9% и специфичность 93,2%.

Заключение. Киотская классификация гастрита зарекомендовала себя как простой и эффективный инструмент для эндоскопической диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Результаты исследования предоставляют новые возможности для клинической практики, способствуя ранней диагностике и снижению заболеваемости раком желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, гастрит, эндоскопия, Киотская классификация, атрофия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Коржева И.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-5984-5660
Лактюнькина Е.Н. — https://orcid.org/0000-0002-5920-5380
Козырь Л.В. — https://orcid.org/0009-0002-5254-5873
Сызранцев А.Ю. — https://orcid.org/0009-0001-8153-4412
Автор, ответственный за переписку: Лактюнькина Е.Н. — e-mail: evgeniya_macneva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Коржева И.Ю., Лактюнькина Е.Н., Козырь Л.В., Сызранцев А.Ю. Эффективность Киотской классификации признаков гастрита в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):29–38.
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401129

Evaluating the efficacy of the Kyoto classification of gastritis in diagnosing *Helicobacter pylori* infection

© I.YU. KORZHEVA[1, 2], E.N. LAKTYUN'KINA[1, 3], L.V. KOZYR'[4], A.YU. SYZRANTSEV[2]

[1]Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[2]Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;
[3]Veresaev Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[4]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Helicobacter pylori infection is a modifiable risk factor for gastric cancer, which is often diagnosed at late stages. The Kyoto classification of gastritis was developed to improve the accuracy of diagnosing *H. pylori*-associated gastritis and to assess precancerous changes in the gastric mucosa.

Objective: to evaluate the efficacy of the Kyoto classification of gastritis in diagnosing active *H. pylori* infection.

Material and methods. A retrospective case-control study involving 329 patients (206 women and 123 men) with a median age of 49 years (range 17—85 years) who underwent examination from 2020 to 2024. High-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging modes was used. *H. pylori* infection was diagnosed using histological examination and a rapid urease test. Statistical analysis included logistic regression and ROC analysis.

Results. Statistically significant endoscopic features of infected mucosa included diffuse hyperemia (OR=255; 95% CI 91.3—937.3), enlarged folds (OR=10.7; 95% CI 3.190—35.906), granularity (OR=17.3; 95% CI 2.3—131.8), and mucosal edema (OR=15.1; 95% CI 8.663—26.445). Non-infected mucosa was characterized by regular arrangement of collecting venules (OR=0.018; 95% CI 0.006—0.060) and their recurrence (OR=0.074; 95% CI 0.035—0.156). The predictive model showed a sensitivity of 92.9% and specificity of 93.2%.

Conclusion. The Kyoto classification of gastritis has proven to be a simple and effective tool for endoscopic diagnosis of *H. pylori*-associated gastritis. The study results offer new opportunities for clinical practice, facilitating early diagnosis and reducing gastric cancer incidence.

Keywords: *Helicobacter pylori, gastritis, endoscopy, Kyoto classification, atrophy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Korzheva I.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-5984-5660
Laktyun'kina E.N. — https://orcid.org/0000-0002-5920-5380
Kozyr' L.V. — https://orcid.org/0009-0002-5254-5873
Syzrantsev A.Yu. — https://orcid.org/0009-0001-8153-4412
Corresponding author: Laktyun'kina E.N. — e-mail: evgeniya_macneva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Korzheva IYu, Laktyun'kina EN, Kozyr' LV, Syzrantsev AYu. Evaluating the efficacy of the Kyoto classification of gastritis in diagnosing *Helicobacter pylori* infection. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):29–38. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401129

Введение

По данным эпидемиологических исследований, распространенность *Helicobacter pylori* у взрослых в разных регионах Российской Федерации составляет от 32,7% до 54,9% [1]. Длительное течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита является основной причиной развития атрофии слизистой оболочки желудка и в последующем рака желудка. Из множества факторов риска развития рака желудка именно инфекция *H. pylori* является модифицируемым фактором [2—5].

Рак желудка является одним из новообразований, от которого в России около 50% пациентов умирают в течение первого года после выявления заболевания [6]. Начало заболевания для новообразований установить сложно и прогноз тем лучше, чем раньше оно будет обнаружено.

Исследования эндоскопических признаков *H. pylori*-ассоциированного гастрита с применением узкоспектральной эндоскопии показали высокую эффективность метода с чувствительностью 95,4% и специфичностью 97,3% [7]. В 2013 г. Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии принята Киотская классификация гастрита. В ней указаны следующие признаки, характерные для инфицированной *H. pylori* слизистой оболочки желудка: атрофия, диффузная гиперемия, кишечная метаплазия, широкие складки тела желудка, зернистость слизистой оболочки антрального отдела, отек, липкая слизь, точечная гиперемия, гиперпластический полип. Признаками неинфицированной слизистой оболочки являются: регулярное распределение собирательных венул, полипы фундальных желез, гребневидная эритема, пятна гематина. Такие признаки, как картографическая эритема, приподнятые эрозии, белые приподнятые участки фовеолярной гиперплазии, отнесены к признакам перенесенной инфекции. Пять из этих признаков (диффузная гиперемия, атрофия, кишечная метаплазия, широкие складки, зернистость) объединены в Киотскую шкалу для прогнозирования инфицирования слизистой оболочки *H. pylori* и риска рака желудка [8, 9].

Zhao J. et al в 2020 году добавили к признакам перенесенной инфекции признак атрофии без четкой границы, которая фиксируется НА фоне повторного появления рисунка собирательных венул после исчезновения диффузной гиперемии при успешной эрадикационной терапии [10]. K. Wang и соавт. в 2023 г. предприняли попытку модификации Киотской шкалы и получили модель прогнозирования активной инфекции *H. pylori* с чувствительностью и специфичностью 89,64% и 95,69% соответственно [11].

В России исследования эффективности Киотской классификации в диагностике инфекции *H. pylori* не проводились, нет единых подходов к применению дополнительных методик эндоскопической визуализации. В данном исследовании выявлены наиболее точные и хорошо воспроизводимые эндоскопические признаки инфицированной и неинфици-

рованной *H. pylori* слизистой оболочки желудка у пациентов, проживающих на территории Российской Федерации.

Цель исследования — оценить эффективность Киотской классификации гастрита в диагностике активной инфекции *H. pylori*.

Материал и методы

В исследование включены 329 пациентов: 206 (62,6%; 95% ДИ 57,1—67,9%) женщин и 123 (37,4%; 95% ДИ 32,1—42,9%) мужчины. Медиана возраста пациентов составила 49 лет (интерквартильный размах 37—63 года), минимальный возраст 17 лет, максимальный возраст 85 лет. Пациенты проходили обследование и лечение в КБ МЕДСИ в Отрадном (Московская область, Красногорский район) с сентября 2020 г. по ноябрь 2022 г. и в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ» с апреля 2022 г. по июль 2024 г.

Инфекция *H. pylori* была выявлена у 171 (51,98%) пациента. У 158 (48%) человек инфекция *H. pylori* отсутствовала. Для диагностики *H. pylori* использовали морфологическое исследование и/или быстрый уреазный тест.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие информированного добровольного согласия пациента на гастроскопию и биопсию, достаточное количество эндоскопических изображений желудка.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие информированного добровольного согласия пациента на гастроскопию с биопсией, аутоиммунный гастрит, новообразования желудка, желудочно-кишечное кровотечение, портальная гастропатия, прием ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов.

В исследовании применялись методы эндоскопии высокого разрешения в белом спектре света, осмотр в узком спектре света. Использовались эндоскопическая видеосистема Olympus EVIS EXERA III и видеоэндоскопы GIF-H190.

Подготовку слизистой оболочки к осмотру выполняли посредством приема 100 мг симетикона, растворенного в 50—100 мл воды. Все исследования проведены эндоскопистом с опытом работы более 10 лет, выполняющим более 500 гастроскопий в год.

Последовательность осмотра слизистой оболочки желудка состояла из осмотра в белом спектре света с получением серии фотоизображений всей поверхности слизистой оболочки желудка в соответствии с рекомендациями Всемирной эндоскопической организации [12]. На следующем этапе осуществляли осмотр в узком спектре света с получением фотографий микроструктуры и капиллярного рисунка слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

Эндоскопические находки при проведении гастроскопии оценивались в соответствии с Киотской классификацией гастрита [13]. Всего для анализа выбрано 17 эндоскопических признаков: атрофия, кишечная метаплазия, диффузная гиперемия, широкие складки, зернистость, отек слизистой оболочки, точечная гиперемия, вязкая слизь, ксантома, регулярное распределение собирательных венул, повторное появление собирательных венул, пятна гематина, плоские эрозии, приподнятые эрозии, фовеолярная гиперплазия, гиперпластические полипы, гребневидная эритема.

Изменения ямочной и капиллярной структуры слизистой оболочки оценивали по классификации K. Yagi и соавт. 2007 г. [14]. В качестве наиболее легко воспроизводимого признака воспалительных изменений микроструктуры слизистой оболочки использован признак закрытых устьев желудочных желез, который сочетается с расширением капиллярной сети в результате ее полнокровия. Этот признак в комплексе с исчезновением регулярного рисунка собирательных венул применен для верификации гиперемии: легкая гиперемия — при частичном, выраженная гиперемия — при полном исчезновении собирательных венул. Отказ от оценки гиперемии только по цвету обусловлен возможным искажением цвета видеоэндоскопической системой и возможными субъективными особенностями восприятия цвета.

Собирательные венулы — внутрислизистые сосуды среднего калибра, имеющие звездчатую или лучистую форму (форму «морской звезды»), расположены в теле желудка. Регулярное распределение собирательных венул оценивалось в теле желудка в белом свете и узкоспектральном режиме: частичное исчезновение — отсутствие собирательных венул на малой кривизне нижней трети тела желудка, полное исчезновение — отсутствие регулярного рисунка собирательных венул на всех стенках тела желудка. В ряде случаев отмечалось сохранение нерегулярного распределения собирательных венул в сочетании с полнокровием внутрислизистых капилляров — этот признак интерпретировали в сторону гиперемии [7, 13]. Повторное появление собирательных венул отличалось от регулярного распределения собирательных венул сочетанием с очаговой атрофией слизистой оболочки антрального отдела и малой кривизны тела желудка [10]. Оценку распространенности атрофии выполняли по классификации Kimura—Takemoto [15].

Широкими считали складки большой кривизны тела желудка, которые не расправляются при инсуффляции воздуха в течение 3 мин. Для измерения ширины складок большой кривизны тела желудка использовали метод сравнения ширины складок с шириной раскрытия бранш биопсийных щипцов. Зернистость — множественные светлые слегка приподнятые узелки правильной округлой формы в антральном отделе. Точечная гиперемия — яркие пятна гиперемии 1—2 мм в теле желудка. Пятна гематина — коричневые точки или полоски на слизистой оболочке, после смывания которых не обнаружи-

ваются дефекты слизистой оболочки. Гребневидная эритема — ярко-красная слизистая оболочка на вершинах складок тела желудка [7, 13].

Щипцовую биопсию выполняли прицельно из участков слизистой оболочки с наиболее выраженными изменениями капиллярного рисунка, по два биоптата из антрального отдела и тела желудка.

При выявлении признаков атрофии слизистой оболочки желудка биопсию дополняли забором фрагмента слизистой области угла желудка для исследования по протоколу OLGA. Диагностика инфекции *H. pylori* осуществлялась с помощью гистологического метода в 115 случаях, что составило 35% (95% ДИ 29,8—40,4%), и быстрого уреазного теста в 214 случаях, что составило 65,0% (95% ДИ 59,6—70,2%).

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.3 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). При сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Апостериорные сравнения выполнены с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Построение прогностической модели вероятности инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori* выполняли с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Диагностическая значимость признаков активной инфекции *H. pylori*

При легкой диффузной гиперемии шансы выявления *H. pylori* увеличивались в 35,315 (95% ДИ 14,168—87,970) раза, при наличии выраженной гиперемии — в 292,452 (95% ДИ 91,286—937,297) раза в сравнении с отсутствием гиперемии.

При анализе изменений структуры слизистой выявлено повышение вероятности выявления *H. pylori* при рисунке слизистой оболочки B1 в 26,081 (95% ДИ 11,658—58,323) раза, при рисунке B2—B3 — в 97,749 (95% ДИ 30,235—316,081) раза по сравнению с рисунком B0 по классификации K. Yagi и соавт. (2007).

Шансы диагностики *H. pylori* увеличивались при умеренной атрофии (C2—C3 по классификации Kimura—Takemoto) в 1,674 (95% ДИ 1,018—2,751) раза и в 3,492 (95% ДИ 1,557—7,830) раза при тяжелой эндоскопической атрофии слизистой оболочки желудка (O1—O3 по классификации Kimura—Takemoto) .

Шансы выявления инфекции *H. pylori* были в 10,702 (95% ДИ 3,190—35,906) раза выше в случае расширения складок желудка более 5—6 мм и в 17,331 (95% ДИ 2,278—131,829) раза выше при наличии зернистости. Зернистость слизистой оболочки антрального отдела желудка, которую иногда выделяют в отдельный вид гастрита (нодулярный или лимфоидный), является хорошо узнаваемым и высокоспецифичным признаком инфекции *H. pylori*, но встречается нечасто. Помимо этого, высокая вероятность обнаружения инфекции *H. pylori* отмечена при выявлении отека слизистой оболочки (ОШ=15,136; 95% ДИ 8,663—26,445). Из редко встречающихся признаков активной инфекции статистически значимая разница получена для точечной гиперемии (ОШ=3,868; 95% ДИ 1,628—9,188), а также для вязкой слизи (ОШ=3,825; 95% ДИ 1,393—10,506) **(табл. 1, рис. 1—8)**.

Диагностическая значимость признаков неинфицированной слизистой оболочки желудка или перенесенной инфекции *H. pylori*

Шансы диагностики *H. pylori* были в 55 раз ниже при наличии регулярного распределения собирательных венул (ОШ=0,018; 95% ДИ 0,006—0,060), а при наличии повторного появления собирательных венул — в 13,596 раза (ОШ=0,074; 95% ДИ 0,035—0,156). Выявлены статистически значимые различия для редкого признака: шансы диагностики *H. pylori* были в 3,591 раза ниже при обнаружении пятен гематина (ОШ=0,278; 95% ДИ 0,115—0,675).

Число наблюдений таких признаков, как кишечная метаплазия, картографическая эритема, плоские и приподнятые эрозии, белые приподнятые участки фовеолярной гиперплазии, гиперпластический полип, гребневидная гиперемия, составило не более 10, по этой причине не удалось выявить значимые различия **(табл. 2, рис. 9—12)**.

Прогностическая модель активной инфекции *H. pylori*

Для разработки прогностической модели были отобраны статистически значимые признаки, представленные в большом количестве наблюдений ак-

Таблица 1. **Признаки инфицирования *H. pylori* слизистой оболочки желудка**
Table 1. **Features of *H. pylori*-infected gastric mucosa**

Показатель	Категория	Инфицирование *H. pylori*, *n* (%)		ОШ (95% ДИ)	*p*
		отсутствие	наличие		
Диффузная гиперемия	Нет	114 (72,2)	7 (4,1)	—	<0,001*
	Легкая	38 (24,1)	70 (40,9)	35,315 (14,168—87,970)	
	Выраженная	6 (3,8)	94 (55,05)	292,452 (91,286—937,297)	
Атрофия	Нет	110 (69,6)	91 (53,2)	—	0,003*
	Атрофия С2—С3	39 (24,7)	54 (31,6)	1,674 (1,018—2,751)	
	Атрофия О1—О3	9 (5,7)	26 (15,2)	3,492 (1,557—7,830)	
Широкие складки	Нет	155 (98,1)	140 (82,8)	—	<0,001*
	Наличие широких складок	3 (1,9)	29 (17,2)	10,702 (3,190—35,906)	
Зернистость	Нет	157 (99,4)	154 (90,1)		< 0,001*
	Наличие зернистости	1 (0,6)	17 (9,9)	17,331 (2,278—131,829)	
Отек слизистой	Нет	110 (71,9)	24 (14,5)		< 0,001*
	Наличие отека	43 (28,1)	142 (85,5)	15,136 (8,663—26,445)	
Точечная гиперемия	Нет	151 (95,6)	145 (84,8)		0,001*
	Наличие точечной гиперемии	7 (4,4)	26 (15,2)	3,868 (1,628—9,188)	
Вязкая слизь	Нет	153 (96,8)	152 (88,9)		0,006*
	Наличие вязкой слизи	5 (3,2)	19 (11,1)	3,825 (1,393—10,506)	
Ямочная структура слизистой тела желудка	Открытые устья желез (В0 по классификации K. Yagi)	85 (63,4)	8 (4,9)	—	< 0,001*
	Закрытые устья желез (В1—В3 по классификации K. Yagi)	49 (36,6)	154 (95,1)	33,393 (15,111—73,793)	

Примечание. * — статистически значимые различия.
Note. * — statistically significant differences.

тивной инфекции *H. pylori* (диффузная гиперемия) и неинфицированной слизистой (регулярное распределение собирательных венул, повторное появление собирательных венул). Число наблюдений составило 300.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 80,9% наблюдаемой дисперсии инфицирования *H. pylori*.

Шансы наличия *H. pylori* увеличивались в 14,479 раза, если имелась легкая гиперемия, в 24,816 раза, если имелась выраженная гиперемия. Шансы наличия *H. pylori* уменьшались в 26,581 раза при повторном появлении собирательных венул. Шансы наличия *H. pylori* уменьшались в 20,834 раза, если имелось регулярное распределение собирательных венул **(табл. 3)**.

При оценке зависимости вероятности наличия *H. pylori* от значения логистической функции *P* с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на **рис. 13**. Площадь под ROC-кривой составила 0,955±0,012 с 95% ДИ 0,932—0,978. Полученная модель статистически значима (p<0,001). Пороговое значение логистической функции *P* в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,486. Наличие *H. pylori* прогнозировалось при значении логистической функции *P* выше данной величины или равном ей. Чувствительность модели составила 92,9%, специфичность — 93,2%.

Обсуждение

Для диагностики инфекции *H. pylori* используют неинвазивные и инвазивные методы, чувствительность которых составляет 80—95%, а специфичность — 95—100% [16].

Чувствительность и специфичность диагностики инфекции *H. pylori* с помощью эндоскопического исследования в белом свете не превышает 75% [17]. Поэтому в клинической практике эндоскопия верхних

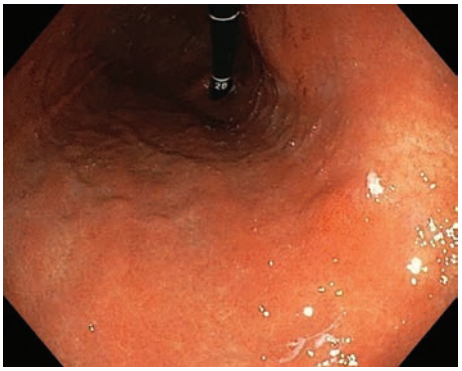


Рис. 1. **Диффузная гиперемия слизистой оболочки желудка. Осмотр в белом свете.**
На **рис. 1—8** представлена инфицированная *H. pylori* слизистая оболочка желудка.

Fig. 1. **Diffuse hyperemia of the gastric mucosa, white light endoscopy.**
Fig. 1—8: *H. pylori*-infected gastric mucosa.

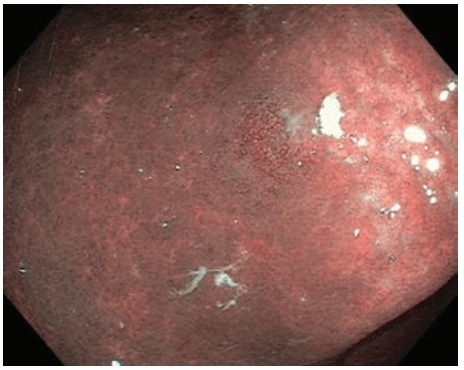


Рис. 2. **Диффузная гиперемия слизистой оболочки желудка. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI, отсутствует рисунок собирательных венул.**

Fig. 2. **Diffuse hyperemia of the gastric mucosa with no visible collecting venules, NBI mode.**

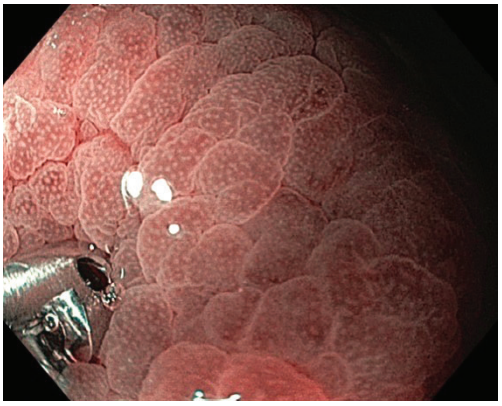


Рис. 3. **Отек слизистой оболочки желудка. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI.**

Fig. 3. **Mucosal edema, NBI mode.**



Рис. 4. **Изменения ямочного и капиллярного рисунков слизистой оболочки тела желудка. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI.**

Fig. 4. **Changes in the pit and capillary patterns of the gastric body mucosa, NBI mode.**

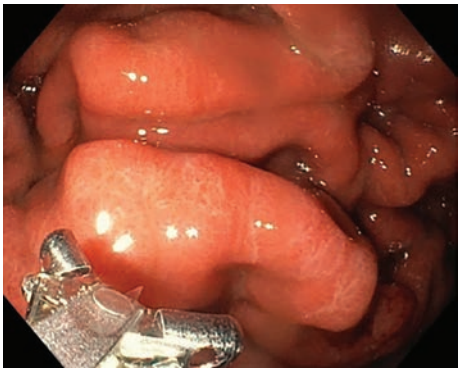


Рис. 5. **Складки тела желудка шире 6 мм.**

Fig. 5. **Gastric body folds wider than 6 mm.**

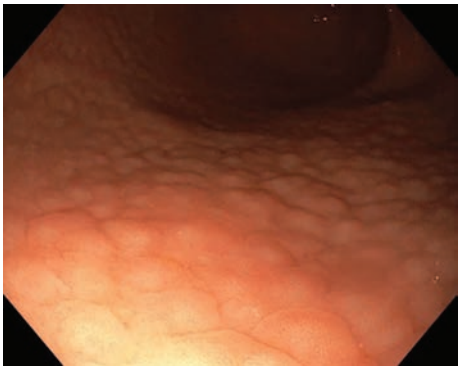


Рис. 6. **Зернистость антрального отдела желудка.**

Fig. 6. **Granularity of the antral mucosa.**

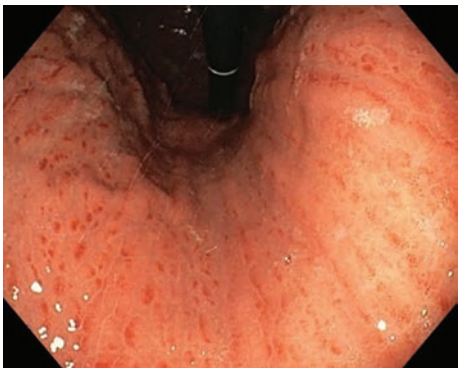


Рис. 7. **Точечная гиперемия слизистой оболочки желудка.**
Fig. 7. **Spotty hyperemia of the gastric mucosa.**

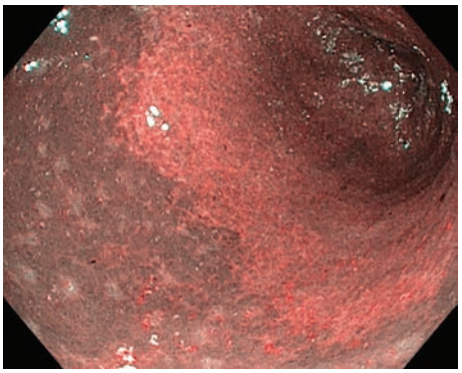


Рис. 8. **Граница атрофии.**
Fig. 8. **Atrophic border.**

Таблица 2. **Признаки неинфицированной слизистой оболочки желудка**
Table 2. **Features of *H. pylori*-uninfected gastric mucosa**

Показатель	Категория	Инфицирование *H. pylori*, *n* (%)		ОШ (95% ДИ)	*p*
		отсутствие	наличие		
RAC	Нет	66 (50,0)	165 (98,2)	—	<0,001*
	Наличие RAC	66 (50,0)	3 (1,8)	0,018 (0,006—0,060)	
Повторное появление собирательных венул	Нет	75 (56,8)	161 (94,7)	—	<0,001*
	Повторное появление венул	57 (43,2)	9 (5,3)	0,074 (0,035—0,156)	
Пятна гематина	Нет	137 (86,7)	164 (95,9)		0,003*
	Наличие пятен гематина	21 (13,3)	7 (4,1)	0,278 (0,115—0,675)	

Примечание. * — статистически значимые различия.
Note. * — statistically significant differences.

отделов ЖКТ не рассматривалась как самостоятельный метод диагностики инфекции *H. pylori*. Появление современных визуализирующих методик позволило увеличить точность диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита до 90% и выше [7].

Наиболее точными эндоскопическими признаками *H. pylori*-ассоциированного гастрита, по данным исследований, можно считать диффузную гиперемию и утрату рисунка собирательных венул. В 2004 г. опубликовано исследование, задачей которого стал поиск объективных критериев гиперемии слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите. В ходе исследования авторы измеряли индекс гемоглобина (IHb) слизистой оболочки тела желудка путем анализа сигналов отраженного света после освещения слизистой оболочки красным, синим и зеленым светом. Чувствительность этого критерия составила 92,5%, специфичность — 97,2% инфицирования *H. pylori* и клеточной воспалительной инфильтрации слизистой оболочки [18].

После появления эндоскопии высокой четкости с увеличением и узкоспектральной визуализацией стало возможным непосредственное наблюдение интраэпителиальных капилляров. В узкоспектральном режиме можно выявить изменения капиллярного рисунка слизистой оболочки, которые с высокой точностью указывают на воспаление слизистой оболочки желудка [7, 11, 13].

По нашим данным, наиболее значимым признаком *H. pylori*-ассоциированного гастрита является диффузная гиперемия. Высоких показателей точности этого признака удалось добиться благодаря не только оценке цвета слизистой оболочки в белом свете, но и оценке рисунка собирательных венул и капиллярного рисунка слизистой оболочки тела желудка (типы B1—B3 по классификации K. Yagi) в узкоспектральном режиме.

По данным K. Yagi и соавт., такие эндоскопические изменения имели тесную связь с гистологической клеточной воспалительной инфильтрацией, полнокровием и деструкцией капилляров (типы B1—B2), а также нарушением структуры и атрофическими изменениями желез желудка (тип B3) [14, 19].

Киотская классификация признаков *H. pylori*-ассоциированного гастрита и исследования, посвященные изучению ее значения в диагностике гастрита, указывают на связь между активной инфекцией *H. pylori* и наличием атрофии и кишечной метапла-

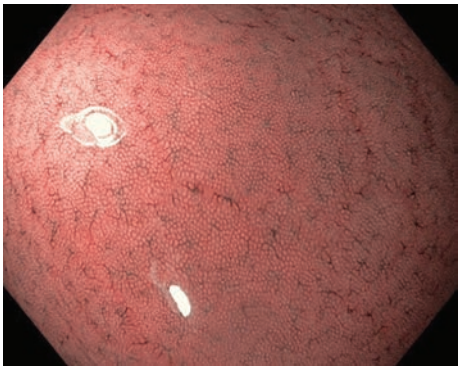


Рис. 9. **Регулярное распределение собирательных венул, регулярный ямочный рисунок, тонкая капиллярная сеть. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI.**
На **рис. 9—12** представлена не инфицированная *H. pylori* слизистая оболочка желудка.

Fig. 9. **Regular distribution of collecting venules, consistent pit pattern, and a fine capillary network, NBI mode.**
Fig. 9—12: *H. pylori*-uninfected gastric mucosa.

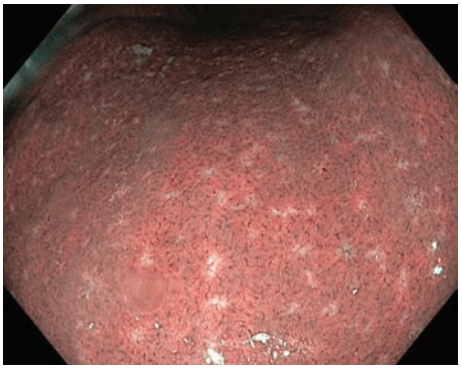


Рис. 11. **Слизистая оболочка тела желудка после успешной эрадикационной терапии: очаговая атрофия слизистой, повторное появление собирательных венул, регулярная ямочная и капиллярная структура слизистой вне участков атрофии. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI.**

Fig. 11. **Gastric body mucosa after successful eradication therapy: focal atrophy, recurrence of collecting venules, and regular pit and capillary structure outside atrophic areas, NBI mode.**

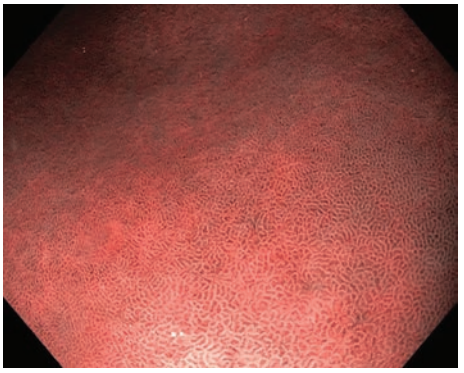


Рис. 10. **Структура неинфицированной слизистой оболочки антрального отдела желудка. Осмотр в узкоспектральном режиме NBI.**

Fig. 10. **Structure of uninfected mucosa in the gastric antrum, NBI mode.**

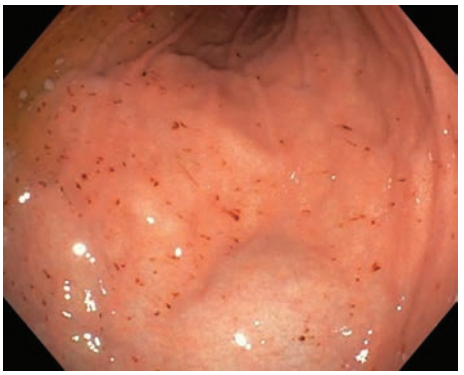


Рис. 12. **Слизистая оболочка антрального отдела желудка после успешной эрадикационной терапии: очаговая атрофия, пятна гематина.**
Рис. 1—12: фото автора Е.Н. Лактюнькиной.

Fig. 12. **Antral mucosa after successful eradication therapy: focal atrophy and hematin spots.**
Fig. 1—12: photos by E.N. Laktyun'kina.

зии, отека слизистой оболочки, зернистости, точечной гиперемии, вязкой слизи, гиперплазии складок желудка, гиперпластических полипов [7, 13].

Атрофия характерна для инфицированной слизистой оболочки и входит в Киотскую шкалу прогнозирования инфицирования *H. pylori*. Исследование J. Zhao и соавт. показало одинаковые значения чувствительности и специфичности как для перенесенной, так и для активной инфекции *H. pylori* [9].

В данном исследовании удалось выявить статистически значимые различия диагностического отношения шансов атрофии для инфицированной слизистой оболочки желудка, но показатели чувствительности и специфичности этого признака невысоки (46,8% и 69,6% соответственно).

Отек слизистой оболочки оказался чувствительным и специфичным признаком инфицирования: чувствительность — 85,5%, специфичность — 71,9%. Зернистость слизистой оболочки антрального отдела желудка является высокоспецифичным признаком (специфичность составляет 99,4%), но имеет низкую чувствительность — 9,9%. Значимыми являются также признаки точечной гиперемии и вязкой слизи. При сочетании нескольких эндоскопических признаков вероятность выявления *H. pylori* повышается [7, 10].

Регулярный рисунок собирательных венул считается наиболее точным признаком неизмененной слизистой оболочки.

Таблица 3. **Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления инфицирования *H. pylori***
Table 3. **Characteristics of the association between model predictors and the probability of detecting *H. pylori* infection**

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95% ДИ	*p*	AOR; 95% ДИ	*p*
Диффузная гиперемия: легкая гиперемия	79,170; 28,247—221,850	<0,001*	14,479; 2,702—77,556	0,002*
Диффузная гиперемия: выраженная гиперемия	512,295; 133,620—1962,550	<0,001*	24,816; 3,062—201,140	0,003*
Повторное появление собирательных венул: наличие	0,074; 0,035—0,158	<0,001*	0,038; 0,011—0,131	< 0,001*
RAC: наличие RAC	0,018; 0,006—0,060	<0,001*	0,048; 0,005—0,421	0,006*

Примечание. * — влияние предиктора статистически значимо ($p<0,05$).
Note. * — effect of the predictor is statistically significant ($p<0.05$).

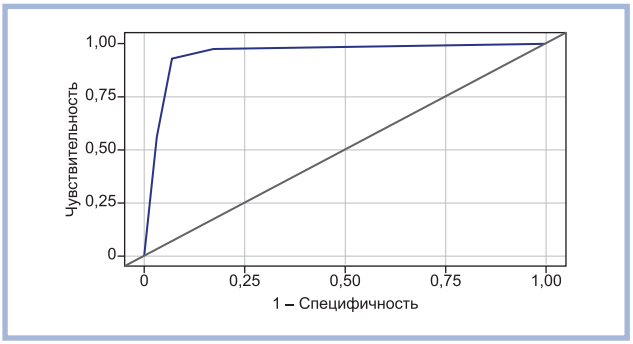


Рис. 13. **ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности инфицирования *H. pylori* от значения логистической функции *P*.**
Fig. 13. **ROC curve depicting the relationship between the probability of *H. pylori* infection and the logistic function value (*P*).**

После успешной эрадикационной терапии наблюдается повторное появление рисунка собирательных венул. Для того чтобы установить повторное появление собирательных венул, необходимо ориентироваться на другие признаки перенесенной инфекции *H. pylori*: наличие очагов атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, нижней трети тела желудка по малой кривизне или более распространенных форм атрофии [10]. В рамках данного исследования при наличии рисунка собирательных венул или его повторном появлении констатировано отсутствие диффузной гиперемии слизистой оболочки, что позволило повысить точность дифференциальной диагностики.

Заключение

Это исследование является первым в России, которое демонстрирует эффективность Киотской классификации гастрита в диагностике инфекции *H. pylori*. Включение в исследование оценки структуры слизистой оболочки с помощью узкоспектральной визуализации повысило чувствительность и специфичность диагностики *H. pylori* до 92,9% и 93,2% соответственно.

Наше исследование имеет ряд ограничений в виде небольшой выборки пациентов, неполноты данных о выявлении *H. pylori* и эрадикационной терапии; также при диагностике *H. pylori* с помощью быстрого уреазного теста и гистологического метода могли быть получены ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Несмотря на некоторые ограничения, результаты исследования могут предоставить врачам-эндоскопистам и гастроэнтерологам удобные и простые инструменты для улучшения качества диагностики гастрита, предраковых изменений слизистой оболочки желудка, а также способствовать снижению заболеваемости раком желудка путем выявления при эндоскопии пациентов, нуждающихся в эрадикационной терапии и наблюдении.

Помимо этого, результаты исследования могут положительно влиять на практику принятия клинических решений у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Сокращение пути от диагностики к назначению эрадикационной терапии пациентам, у которых при гастроскопии выявлены характерные признаки инфекции *H. pylori*, может стать возможным при отказе от биопсии в случаях отсутствия тяжелой атрофии слизистой оболочки желудка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I, Isakov V, Bakulin I, Andreev D, Maev I. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. https://doi.org/10.1111/hel.12924

2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Кононов А.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Дехнич Н.И., Кляритская И.Л., Козлов Р.С., Коган Е.А., Королев М.П., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Павлов П.В., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Тертычный А.С., Тка-

чев А.В., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70-99.
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Fedorov ED, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Kononov AV, Abdulkhakov RA, Alexeeva OP, Alekseenko SA, Andreev DN, Baranskaya EK, Dekhnich NN, Klyaritskaya IL, Kozlov RS, Kogan EA, Korolev MP, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Livsan MA, Osipenko MF, Pavlov PV, Pirogov SS, Sarsenbaeva AS, Simanenkov VI, Tertychny AS, Tkachev AV, Uspensky YuP, Khlynov IB, Tsukanov VV. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021;31(4):70-99. (In Russ.).
https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99

3. *Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации*. 2024. Ссылка активна на 29.01.25.
Gastrit i duodenit. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. (In Russ.). Accessed January 29, 2025.
https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2

4. Yoshii S, Mabe K, Watano K, Ohno M, Matsumoto M, Ono S, Kudo T, Nojima M, Kato M, Sakamoto N. Validity of endoscopic features for the diagnosis of Helicobacter pylori infection status based on the Kyoto classification of gastritis. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(1):74-83.
https://doi.org/10.1111/den.13486

5. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Карачун А.М., Кононец П.В., Малихова О.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Еремушкин М.А., Иванова Г.Е., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Крутов А.А., Обухова О.А., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Е.В., Хуламханова М.М., Романов А.И. Рак желудка. *Современная онкология*. 2021;23(4):541-571.
Besova NS, Kalinin AE, Nered SN, Triakin AA, Gamaiunov SV, Kozlov NA, Stilidi IS, Karachun AM, Kononets PV, Malikhova OA, Riabov AB, Khomiakov VM, Fedenko AA, Bolotina LV, Falaleeva NA, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG, Butenko AV, Gil'mutdinova IR, Eremushkin MA, Ivanova GE, Kondrat'eva KO, Konchugova TV, Krutov AA, Obukhova OA, Semiglazova TI, Filonenko EV, Khulamkhanova MM, Romanov AI. Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):541-571. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201239

6. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ.).

7. Glover B, Teare J, Patel N. A systematic review of the role of non-magnified endoscopy for the assessment of H. pylori infection. *Endoscopy International Open*. 2020;8(2):E105-E114.
https://doi.org/10.1055/a-0999-5252

8. Sakitani K, Nishizawa T, Arita M, Yoshida S, Kataoka Y, Ohki D, Yamashita H, Isomura Y, Toyoshima A, Watanabe H, Iizuka T, Saito Y, Fujisaki J, Yahagi N, Koike K, Toyoshima O. Early detection of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication due to endoscopic surveillance. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12503.
https://doi.org/10.1111/hel.12503

9. Dohi O, Majima A, Naito Y, Yoshida T, Ishida T, Azuma Y, Kitae H, Matsumura S, Mizuno N, Yoshida N, Kamada K, Itoh Y. Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of Kyoto classification of gastritis in the clinical setting? *Digestive Endoscopy*. 2020;32(2):191-203.
https://doi.org/10.1111/den.13540

10. Zhao J, Xu S, Gao Y, Lei Y, Zou B, Zhou M, Chang D, Dong L, Qin B. Accuracy of endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori based on the Kyoto classification of gastritis: a multicenter study. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:599218.
https://doi.org/10.3389/fonc.2020.599218

11. Wang K, Zhao J, Jin H, Meng L, Fan Y, Zhou Y, Ye C, Li M, Ma P, Zhu L, Ye Y, Lyu B. Establishment of a modified Kyoto classification scoring model and its significance in the diagnosis of Helicobacter pylori current infection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;97(4):684-693.
https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.11.008

12. Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Parra-Blanco A, Sumiyama K, Araya R, Sobrino S, Chiu P, Matsuda K, Gonzalez R, Fujishiro M, Tajiri H. Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract: World Endoscopy Organization position statement. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(2):168-179.
https://doi.org/10.1111/den.13530

13. Haruma K, Kato M, Inoue K, Murakami K, Kamada T. *Kyoto Classification of Gastritis*. Tokyo: Nihon Medical Center; 2017.

14. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Magnifying endoscopic findings of gastritis. *Gastroenterological Endoscopy*. 2007;49(5):1251-1257.

15. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(03):87-97.
https://doi.org/10.1055/s-0028-1098086

16. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. *Helicobacter pylori*, клиническое значение и принципы диагностики. *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение*. 2022;11(1):119-129.
Bordin DS, Shengelia MI, Ivanova VA, Voynovan IN. *Helicobacter pylori*: clinical significance and diagnostic principles. *Infektsionnye bolezni. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2022;11(1):119-129.
https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-119-129

17. Panarese A, Saito Y, Zagari RM. Kyoto classification of gastritis, virtual chromoendoscopy and artificial intelligence: Where are we going? What do we need? *Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;4(1):1-11.
https://doi.org/10.37126/aige.v4.i1.1

18. Uchiyama K, Ida K, Okuda J, Asai Y, Ohyama Y, Kuroda M, Matsumoto N, Takami T, Ogawa T, Takaori K. Correlations of hemoglobin index (IHb) of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and inflammation of gastric mucosa. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004;39(11):1054-1060.
https://doi.org/10.1080/00365520410009645

19. Yagi K, Honda H, Yang JM, Nakagawa S. Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus. *Endoscopy*. 2005;37(7):660-666.
https://doi.org/10.1055/s-2005-861423

Поступила 09.10.2024
Received 09.10.2024
Принята в печать 19.11.2024
Accepted 19.11.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 39–46
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401139

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 39–46
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401139

Диагностическая значимость микробиоты кишечника и ее метаболитов в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с язвенным колитом

© Г.Р. БИКБАВОВА, М.А. ЛИВЗАН, Д.В. ТУРЧАНИНОВ, Н.С. ЛИСЮТЕНКО, А.Е. РОМАНЮК, М.Ю. МАШНИН

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

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции по смертности. По данным исследований, язвенный колит (ЯК) ассоциирован с повышенным риском ССЗ. Микробиота кишечника и ее метаболиты играют ключевую роль в развитии кардиоваскулярной патологии, в том числе за счет проатерогенного действия триметиламина N-оксида (ТМАО) и нарушений кишечной проницаемости.

Цель исследования. Оценить диагностическую информативность показателей, характеризующих метаболизм микробиоты кишечника и кишечную проницаемость у больных ЯК в отношении риска развития артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов с ЯК, разделенных на группы: с сочетанием ЯК и АГ (группа 1) и без АГ (группа 2). Оценивали уровни ТМАО в крови, зонулина и короткоцепочечных жирных кислот в кале. Для описания количественных признаков с альтернативным распределением рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили (P_{25}, P_{75}). Применяли критерий Манна—Уитни и байесовский подход для оценки диагностической значимости.

Результаты. Выявлено повышение уровня ТМАО (1473,4 нг/мл по сравнению с 785,02 нг/мл, p=0,01) и зонулина (318,42 нг/г по сравнению с 164,22 нг/г, p=0,039) у пациентов группы 1. Отмечено снижение содержания уксусной кислоты и анаэробного индекса у пациентов группы с АГ, что свидетельствует о дисбалансе микробиоты.

Заключение. Язвенный колит является системным воспалительным заболеванием, ассоциированным с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение микробиоты кишечника и ее метаболитов способствует выявлению новых возможностей профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с язвенным колитом.

Ключевые слова: *язвенный колит, микробиота, фекальный зонулин, короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин N-оксид.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Бикбавова Г.Р. — https://orcid.org/0000-0001-9252-9152
Ливзан М.А. — https://orcid.org/0000-0001-6581-7017
Турчанинов Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-6298-4872
Лисютенко Н.С. — https://orcid.org/0000-0003-4088-240X
Романюк А.Е. — https://orcid.org/0000-0001-6308-4377
Машнин М.Ю. — https://orcid.org/0009-0007-8493-3690
Автор, ответственный за переписку: Бикбавова Г.Р. — e-mail: galiya1976@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Машнин М.Ю. Диагностическая значимость микробиоты кишечника и ее метаболитов в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):39–46. https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401139

Diagnostic significance of the gut microbiota and its metabolites in cardiovascular risk assessment among patients with ulcerative colitis

© G.R. BIKBAVOVA, M.A. LIVZAN, D.V. TURCHANINOV, N.S. LISYUTENKO, A.E. ROMANYUK, M.YU. MASHNIN

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) rank among the leading causes of mortality. Studies suggest that ulcerative colitis (UC) is associated with an increased risk of CVDs. Gut microbiota and its metabolites play a pivotal role in the development of cardiovascular pathologies, including through the proatherogenic effects of trimethylamine N-oxide (TMAO) and disruptions in intestinal permeability.

Objective: To evaluate the diagnostic value of markers characterizing gut microbiota metabolism and intestinal permeability in UC patients in the context of arterial hypertension (AH) risk.

Materials and Methods. The study included 80 UC patients divided into two groups: those with UC and AH (Group 1) and those without AH (Group 2). TMAO levels in blood, zonulin, and short-chain fatty acids (SCFAs) in stool were assessed. Quantitative features with an alternative distribution were described using the median (Me), upper, and lower quartiles (P25, P75). The Mann-Whitney test and Bayesian approach were applied to evaluate diagnostic significance.

Results. A significant increase in TMAO (1473.4 ng/mL vs. 785.02 ng/mL, p=0.01) and zonulin levels (318.42 ng/g vs. 164.22 ng/g, p=0.039) was observed in Group 1. Reduced acetic acid levels and anaerobic index were noted in the AH group, indicating gut microbiota imbalance.

Conclusion. UC is a systemic inflammatory disease associated with an increased risk of CVDs. Investigating gut microbiota and its metabolites provides new opportunities for the prevention and treatment of cardiovascular complications in UC patients.

Keywords: *ulcerative colitis, microbiota, fecal zonulin, short-chain fatty acids, trimethylamine N-oxide*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Bikbavova G.R. — https://orcid.org/0000-0001-9252-9152
Livzan M.A. — https://orcid.org/0000-0001-6581-7017
Turchaninov D.V. — https://orcid.org/0000-0002-6298-4872
Lisyutenko N.S. — https://orcid.org/0000-0003-4088-240X
Romanyuk A.E. — https://orcid.org/0000-0001-6308-4377
Mashnin M.Yu. — https://orcid.org/0009-0007-8493-3690
Corresponding author: Bikbavova G.R. — e-mail: galiya1976@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Bikbavova GR, Livzan MA, Turchaninov DV, Lisyutenko NS, Romanyuk AE, Mashnin MYu. Diagnostic significance of the gut microbiota and its metabolites in cardiovascular risk assessment among patients with ulcerative colitis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):39–46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401139

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сегодня занимают лидирующие позиции по смертности взрослого населения как в мире, так и на территории Российской Федерации [1]. Ключевой целью национального проекта «Здравоохранение» является увеличение продолжительности жизни населения страны. В рамках инициативы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» предусматривается разработка индивидуализированной оценки кардиоваскулярного риска (КВР), поскольку в ряде клинических ситуаций традиционные факторы риска не в полной мере позволяют оценить прогноз сердечно-сосудистой патологии (ССП). К таким нозологиям относятся некоторые аутоиммунные заболевания [2], в числе которых язвенный колит (ЯК) [3, 4].

Заболеваемость и распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в мире продолжает увеличиваться [5]. В 2017 г. зарегистрировано 6,8 млн случаев ВЗК в мире, при этом стандартизированный по возрасту уровень смертности снизился с 0,61 на 100 тыс. населения в 1990 г. до 0,51 на 100 тыс. населения в 2017 г. [6]. Эффективная стратегия терапии пациентов с ЯК [7] привела к существенному патоморфозу заболевания: увеличению продолжительности жизни больных [8] и формированию нового типа коморбидности у пациентов с ЯК с возрастанием доли больных с ССЗ [9]. В крупном систематическом обзоре [10] с включением более 2 млн пациентов с ВЗК продемонстрировано, что они подвержены более высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Изменения микробного пейзажа кишечника привлекает все больше внимания с позиций одного из потенциально модифицируемых дополнительных факторов КВР. Исследования демонстрируют роль проатерогенных метаболитов микробиоты в развитии ССЗ [11, 12]. Экспертами обсуждается теория атеросклеротического микробиома, которая отражает связь развития атеросклероза с питанием и особенностями микрофлоры кишечника. В исследованиях показано, что изменения в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и нарушение баланса микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин N-оксид (ТМАО), имеют связь с патогенезом ССЗ [13, 14]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества 2024 г. «Артериальная гипертензия у взрослых» [15] рубрика «Предрасполагающие факторы» дополнена эффектами нарушения кишечной микробиоты, повышенной чувствительности к натрию, описанием нарушения синтеза КЦЖК; участием в иммунном воспалении; связью артериальной гипертензии (АГ) с воспалением и активацией иммунных клеток. Среди механизмов, принимающих участие в увеличении риска ССЗ при ВЗК, также рассматривается повреждение межклеточных контактов и увеличение проницаемости кишечного барьера. Это приводит к увеличению абсорбции эндотоксинов, в первую очередь липополисахаридов бактериальных клеток, которые попадают в системный кровоток и потенцируют атерогенез [16].

Цель исследования — оценить диагностическую информативность показателей, характеризующих метаболизм микробиоты кишечника и кишечную про-

Таблица 1. **Распределение пациентов с язвенным колитом в зависимости от характеристик основного заболевания**
Table 1. **Distribution of patients with ulcerative colitis based on underlying disease characteristics**

Критерий	Все пациенты (*n*=80), *n* (%)	Группа 1 (*n*=17), *n* (% от общего числа пациентов)	Группа 2 (*n*=63), *n* (% от общего числа пациентов)
Характер течения			
острое	16 (20)	2 (2,5)	14 (17,5)
хроническое рецидивирующее	45 (56)	10 (12,5)	35 (43,5)
хроническое непрерывное	19 (24)	5 (6,25)	14 (17,75)
Степень тяжести текущей атаки			
легкая	18 (22,5)	3 (3,75)	15 (18,75)
среднетяжелая	37 (46,25)	11 (13,75)	26 (32,5)
тяжелая	19 (23,75)	3 (3,75)	16 (20)
Ремиссия	6 (7,5)	1 (1,25)	5 (6,25)
Локализация поражения			
тотальное	45 (56,25)	10 (12,5)	35 (43,75)
левостороннее	29 (36,25)	7 (8,75)	22 (27,5)
проктит	6 (7,5)	0 (0)	6 (7,5)

ницаемость у больных ЯК в отношении риска развития АГ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» и АМЦ ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России; одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России (протокол заседания № 97 от 12.10.2017). В исследование включены 80 пациентов с ЯК, которые наблюдались в указанных медицинских организациях в 2020—2023 гг. Диагноз ЯК устанавливали на основании клинических данных, результатов лабораторного, инструментального и гистологического исследований; ведение и лечение больных осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [17]. Диагнозы АГ и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) установлены на основании клинических рекомендаций Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [18] и «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) [19].

Критерии включения пациентов с ЯК в исследование: наличие установленного диагноза ЯК, возраст от 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: отказ/отсутствие возможности дать информированное добровольное согласие, участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов, возраст моложе 18 лет, сахарный диабет 1-го типа, беременность, колэктомия, дивертикулярная болезнь толстой кишки, онкологические заболевания, инфекционный колит.

Участники исследования обследованы по единому протоколу: опрос, объективное обследование, изучение и заполнение медицинской документации. Среди 80 пациентов с ЯК у 17 (21,25%) (группа 1) выявлена АГ, при этом у 4 из них диагностирована ИБС. Группу 2 составили пациенты с ЯК без АГ и ИБС (*n*=63).

Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил 40,7 года (*SD*=12,43), из них 45 женщин, средний возраст которых 39,3 года (*SD*=12,53), и 35 мужчин, средний возраст которых 42,4 года (*SD*=12,25). Распределение пациентов двух групп в зависимости от характеристик основного заболевания представлено в **табл. 1**.

Оценка показателей методом иммуноферментного анализа включало исследование ТМАО в крови, в кале — зонулина. Сотрудники лаборатории, проводившие анализ, не были информированы о диагнозе больных и деталях клинической картины. Исследование выполнено в ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России в соответствии с рекомендациями производителя, результат зарегистрирован на планшетном фотометре iMark («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). При взятии образцов биоматериала руководствовались актуальными требованиями, предъявляемыми к обеспечению преаналитического этапа лабораторных исследований (ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»). Использована тест-система ELISA Kit for Trimetlylamine oxide («Cloud-Clone Corporation», КНР) для определения ТМАО. Для определения зонулина образцы стула собраны у пациентов в одноразовые стерильные контейнеры и хранились при температуре –70°С до момента исследования. Пробоподготовку образцов кала из собранной коллекции для исследования выполняли с помощью системы Stool preparation system SAS («Immundiagnostik AG», Германия). Для исследования использована тест-система IDK Zonulin ELISA («Immundiagnostik AG», Германия).

Содержание КЦЖК в кале определяли методом газожидкостной хроматографии (согласно медицинской технологии «Способ определения ко-

Таблица 2. **Оценка абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале у пациентов с язвенным колитом в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца**

Table 2. **Assessment of absolute SCFAs content in stool in UC patients with concurrent AH and CAD**

Показатель, абсолютное содержание	Референсные значения	P_{50}	P_{25}	P_{75}
С2 уксусная кислота, мг/г	4,660—7,100	1,677	1,254	2,981
С3 пропионовая кислота, мг/г	0,840—2,740	0,566	0,488	1,232
С4 масляная кислота, мг/г	0,9—2,6	0,553	0,393	1,004
Суммарное содержание ИзоСn изоС4+изоС5+изоС6	0,620—0,642	0,254	0,145	0,450

роткоцепочечных жирных кислот в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии», регистрационное удостоверение №ФС-2006/030-у от 17.03.2006 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации). Определялись абсолютная концентрация КЦЖК С2, С3, С4, суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+изоС4+изоС5+изоС6, относительное содержание С2—С4 в общем пуле кислот с длиной цепи до 6 атомов углерода и индекс анаэробности.

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10.01.1011, для описания количественных признаков с альтернативным распределением рассчитывались медиана (Me), верхний и нижний квартили (P_{25}, P_{75}). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку рассчитывался критерий Манна—Уитни. Для выявления потенциально диагностически важных факторов использовали байесовский (вероятностный) подход, с помощью которого можно проанализировать медицинские данные с точки зрения их диагностической ценности, математически определяя условную вероятность симптома (признака) при данном заболевании. Для каждого признака установлен шанс его обнаружения в группе с изучаемым состоянием (если шанс конкретного признака имеет значение больше единицы, то он встречается чаще, чем в 50% случаев). Для количественных признаков при необходимости разделения применяли тест медианы. Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение правдоподобия L (D1; S). Эта величина характеризует выраженность, специфичность (иными словами, информативность) признака при заболевании, а в представленном исследовании — при коморбидном сочетании.

Результаты

Выявлены статистически значимые различия в группах по возрасту: медиана возраста в группе коморбидных пациентов составила 49 (P_{25}=45; P_{75}=60) лет, в группе пациентов с ЯК без АГ и ИБС — 35 (P_{25}=31; P_{75}=44) лет (p для критерия Манна—Уитни = 0,000). У 3 мужчин и 1 женщины диагностировано сочетание ИБС и АГ, ЯК с тотальным поражением толстой кишки, медиана продолжительности ЯК у них составила 5,5 (P_{25}=3; P_{75}=7,5) года, медиана возраста — 59 (P_{25}=58; P_{75}=65,5) лет, медиана индекса массы тела (ИМТ) — 32,1 (P_{25}=29,7; P_{75}=37,1) кг/м^2. Два пациента с ЯК и ИБС/АГ получают терапию ингибиторами ФНО-α, поскольку имеют хроническое непрерывное течение ЯК.

Медиана ИМТ у пациентов с ЯК без ССП составила 23,2 (P_{25}=20,4; P_{75}=27,15) кг/м^2, в то время как у пациентов с ЯК с АГ/ИБС медиана ИМТ равна 28,4 (P_{25}=27,0; P_{75}=31,8) кг/м^2, что соответствует критерию избыточной по классификации (p<0,001 для критерия Манна—Уитни).

Среди исследуемых параметров наиболее информативным признаком является повышение содержания проатерогенного ТМАО в сыворотке крови у коморбидных пациентов, отношение правдоподобия L (D1; S) составило 2,46. При этом медиана уровня ТМАО равна 1473,40 мкмоль/л (P_{25}=1272,18; P_{75}=1674,62), в то время как у больных ЯК без АГ и ИБС медиана составила 785,02 мкмоль/л (P_{25}=456,65; P_{75}=909,86), различие статистически значимо (p=0,010).

Вторым по специфичности и информативности признаком стало повышение содержания зонулина в кале, отношение правдоподобия L (D1; S) составило 1,93. Рассчитана медиана содержания зонулина в кале у коморбидных пациентов Me=318,42 нг/мл (P_{25}=237,5; P_{75}=313,5), что выше (p=0,039), чем у пациентов без АГ и ИБС: Me=164,22 нг/мл (P_{25}=62,0; P_{75}=188,6).

Результаты оценки КЦЖК в кале среди больных ЯК в сочетании с АГ и ИБС приведены в **табл. 2**.

У больных ЯК в сочетании с АГ и ИБС выявлено снижение абсолютного содержания в кале уксусной, пропионовой и масляной кислот, абсолютного суммарного содержания жирных кислот с разветвленной цепью по сравнению с референсными значениями.

Проведено сравнение содержания КЦЖК у пациентов групп 1 и 2: у коморбидных больных определено статистически значимое снижение относительного содержания уксусной кислоты (ацетат, С2) и изменение анаэробного индекса. Так, содержание С2 в кале пациентов с ЯК без АГ/ССЗ составило 0,667 ед. (нормальное значение: 0,634±0,022 ед.), в то время как у коморбидных пациентов содержание С2 в кале снижено и составило 0,595 ед. (p=0,042 для критерия Манна—Уитни). Выявлено смещение анаэробного индекса в сравниваемых группах к более отрицатель-

ным значениям: у коморбидных пациентов значение анаэробного индекса составило –0,774 ед., а у пациентов с ЯК без ССЗ/АГ оно составило –0,535 ед.

Обсуждение

Использование современных диагностических методов и хорошо зарекомендовавших подходов, применяемых для анализа полученных данных, открыло перспективы в области изучения структуры микробиоценозов и продуктов их жизнедеятельности при многих заболеваниях, включая ЯК. В представленном исследовании у пациентов с сочетанием ЯК с АГ и ИБС определена диагностическая информативность показателей метаболизма микробиоты кишечника и кишечной проницаемости при использовании байесовских статистических методов; снижение абсолютного содержания КЦЖК в кале; повышение экспрессии ТМАО — проатерогенного метаболита микробиоты кишечника; изменение кишечной проницаемости в виде повышения содержания зонулина; снижение относительного содержания уксусной кислоты и изменение анаэробного индекса.

Вклад микробиоты в синтез проатерогенных веществ заключается в способности некоторых микроорганизмов кишечной микрофлоры к превращению лецитина, L-карнитина и холина, содержащихся в продуктах животного происхождения, в триметиламин, который, в свою очередь, в печени под действием флавинсодержащей монооксигеназы 3 трансформируется в ТМАО [20]. Роль ТМАО в развитии атеросклероза заключается в его способности к ингибированию обратного транспорта холестерина, регуляции экспрессии генов эндотелиальных и иммунных клеток, стимуляции образования пенистых клеток из макрофагов, повышению адгезии тромбоцитов [21]. К микроорганизмам, достоверно повышающим уровень ТМАО, относят тип *Firmicutes*, а именно роды *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* [22]. Исследования показали, что уровни ТМАО в плазме крови связаны с риском развития ССЗ [23, 24]. Опубликованное в 2021 г. исследование W.H.W. Tang и соавт. рассматривает возможность использования ТМАО как маркера риска коронарного атеросклероза независимо от традиционных факторов риска [23]. В представленной работе выявлено повышенное в 2 раза содержание ТМАО в крови у коморбидных пациентов по сравнению с пациентами с ЯК без АГ и ИБС, с помощью байесовского подхода продемонстрирована его диагностическая информативность.

Недавние исследования продемонстрировали, что КЦЖК оказывают существенное влияние на возникновение и течение ССЗ, в частности ИБС [25]. Количество вырабатываемых КЦЖК определяется количеством потребляемых пищевых волокон наряду с составом и количеством КЦЖК-продуцирующих микробов в микрофлоре кишечника. Изменение разнообразия, состава и количества кишечных бактерий влияет на синтез КЦЖК, следовательно, способствует появлению и дальнейшему прогрессированию ССЗ, связанных с системной воспалительной реакцией и эндотелиальной дисфункцией [26]. Показано, что КЦЖК играют роль в регулировании уровня артериального давления, обмене холестерина, глюкозы, а также в модуляции иммунной системы и воспаления через поддержание гомеостаза слизисто-эпителиального барьера кишечника [27]. В исследовании, проведенном на мышах, выявлено, что высокое потребление клетчатки (72,7%) в составе рациона модифицировало состав кишечной микробиоты и увеличило количество бактерий, продуцирующих ацетат [28]. Как клетчатка, так и ацетат, вводимые перорально, восстанавливали соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Диета с высоким содержанием пищевых волокон и добавки с ацетатом значимо снижали уровень систолического и диастолического давления и гипертрофию левого желудочка по сравнению с группой контроля, получающей питание с низким содержанием клетчатки (47,6%). Основными бактериями, производящими КЦЖК, являются виды *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Coprococcus* [29]. Исследования указывают на изменения соотношения микробиоты, продуцирующей КЦЖК, у людей с атеросклерозом. Так, следует отметить уменьшение количества бутират-продуцирующей флоры, к которой относятся *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterim prausnitzii*, по сравнению со здоровыми людьми [30]. Следует отметить, что масляная кислота способна ингибировать 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазу, что ведет к предотвращению синтеза холестерина [31]. В ранее опубликованной работе мы установили дефицит КЦЖК в кале у пациентов с диагнозом ЯК, а также положительную корреляционную связь между суммарным содержанием КЦЖК и количеством употребляемых пищевых волокон [32]. В настоящем исследовании выявлено снижение абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот у коморбидных пациентов в сравнении с референсными значениями. Статистически значимые изменения выявлены в отношении снижения относительного содержания уксусной кислоты и анаэробного индекса у пациентов с сочетанием ЯК, АГ и ИБС. Необходимо учитывать, что уксусная кислота является продуктом ферментации большинства бактерий эндогенной микрофлоры кишечника и снижение ее количества может указывать на снижение метаболической активности аэробных бифидобактерий и лактобактерий, что отражается на смещении анаэробного индекса в сравниваемых группах в сторону отрицательных значений с активацией анаэробных популяций.

О повышении кишечной проницаемости при ССЗ неоднократно сообщалось в различных публикаци-

ях [33, 34]. По данным нашего исследования, отмечены статистически значимо более высокие показатели кишечной проницаемости у коморбидных пациентов в виде повышения содержания зонулина в кале, выявлена диагностическая информативность данного показателя.

Заключение

Язвенный колит является системным воспалительным заболеванием и связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемость ими и смертность от них по-прежнему сохраняют лидирующие позиции во многих странах мира, поэтому любые экспериментальные и клинические исследования, направленные как на изучение патогенеза и молекулярной основы кардиоваскулярной патологии, так и на разработку и создание новых подходов к терапии, актуальны и востребованы. В представленном исследовании продемонстрированы диагностическая информативность показателей метаболизма микробиоты кишечника и кишечной проницаемости у больных язвенным колитом с артериальной гипертензией, вклад короткоцепочечных жирных кислот, проатерогенного метаболита кишечной микрофлоры триметиламина N-оксида и повышения кишечной проницаемости в развитие кардиоваскулярной патологии у пациентов с язвенным колитом.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р.
Сбор и обработка материала — Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е., Машнин М.Ю.
Статистическая обработка —Турчанинов Д.В., Лисютенко Н.С.
Написание текста — Бикбавова Г.Р.
Редактирование — Ливзан М.А., Турчанинов Д.В.

Authors contribution:
Study design and concept — Livzan M.A., Bikbavova G.R.
Data collection and processing — Bikbavova G.R., Romanyuk A.E., Mashnin M.Yu.
Statistical analysis — Turchaninov D.V., Lisyutenko N.S.
Text writing — Bikbavova G.R.
Editing — Livzan M.A., Turchaninov D.V.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №23-25-10035).

Funding. The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-10035).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., Анциферова А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Баланова Ю.А., Балахонова Т.В., Бернс С.А., Бочкарев М.В., Бочкарева Е.В., Бубнова М.Г., Будневский А.В., Гамбарян М.Г., Горбунов В.М., Горный Б.Э., Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А., Елиашевич С.О., Ершова А.И., Иванова Е.С., Имаева А.Э., Ипатов П.В., Каприн А.Д., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Копылова О.В., Коростовцева Л.С., Котова М.Б., Куликова М.С., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Лопатина М.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Маев И.В., Мамедов М.Н., Маркелова С.В., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Милушкина О.Ю., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Небиеридзе Д.В., Орлов Д.О., Поддубская Е.А., Попович М.В., Поповкина О.Е., Потиевская В.И., Прозорова Г.Г., Раковская Ю.С., Ротарь О.П., Рыбаков И.А., Свиряев Ю.В., Скрипникова И.А., Скоблина Н.А., Смирнова М.И., Старинский В.В., Толпыгина С.Н., Усова Е.В., Хайлова Ж.В., Шальнова С.А., Шепель Р.Н., Шишкова В.Н., Явелов И.С., Марданов Б.У. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235.
Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SM, Agaltsov MV, Alexandrova LM, Antsiferova AA, Aronov DM, Akhmedzhanov NM, Balanova YuA, Balakhonova TV, Berns SA, Bochkarev MV, Bochkareva EV, Bubnova MV, Budnevsky AV, Gambaryan MG, Gorbunov VM, Gorny BE, Gorshkov AYu, Gumanova NG, Dadaeva VA, Drozdova LYu, Egorov VA, Eliashevich SO, Ershova AI, Ivanova ES, Imaeva AE, Ipatov PV, Kaprin AD, Karamnova NS, Kobalava ZhD, Konradi AO, Kopylova OV, Korostovtseva LS, Kotova MB, Kulikova MS, Lavrenova EA, Lischenko OV, Lopatina MV, Lukina YuV, Lukyanov MM, Mayev IV, Mamedov MN, Markelova SV, Martsevich SYu, Metelskaya VA, Meshkov AN, Milushkina OYu, Mukaneeva DK, Myrzamatova AO, Nebieridze DV, Orlov DO, Poddubskaya EA, Popovich MV, Popovkina OE, Potievskaya VI, Prozorova GG, Rakovskaya YuS, Rotar OP, Rybakov IA, Sviryaev YuV, Skripnikova IA, Skoblina NA, Smirnova MI, Starinsky VV, Tolpygina SN, Usova EV, Khailova ZhV, Shalnova SA, Shepel RN, Shishkova VN, Yavelov IS, Mardanov BU. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(4):3235. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235

2. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, Mason JC, Rahimi K, McMurray JJV, Verbakel JY. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardi-

ovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733-743. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6

3. Burisch J. Is hypertension an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease? *United European Gastroenterology Journal*. 2023;11(1):7-8. https://doi.org/10.1002/ueg2.12359
4. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(3):382-393.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.023
5. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2021;18(1):56-66. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x
6. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(1):17-30. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4
7. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031
8. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4(8):643-654. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30173-6
9. Massironi S, Mulinacci G, Gallo C, Viganò C, Fichera M, Villatore A, Peretto G, Danese S. The oft-overlooked cardiovascular complications of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2023;19(4):375-391. https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2174971
10. Jaiswal V, Batra N, Dagar M, Butey S, Huang H, Chia JE, Naz S, Endurance EO, Raj N, Patel S, Maroo D, Ang SP, Hanif M, Mukherjee D, Sarfraz Z, Shrestha AB, Song D. Inflammatory bowel disease and associated cardiovascular disease outcomes: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(6):e32775. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000032775
11. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, Pang H, Jiang L, Qiu B, Chen X, Zhang Y, Ma Y, Tang S, Li H, Feng S, Zhang S, Zhang C. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9
12. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *Journal of Internal Medicine*. 2016;280(4):339-349. https://doi.org/10.1111/joim.12508
13. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, Tian L, Li X, Liu L, Xing Y, Wu M. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1360. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01360
14. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Qi L. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(7):763-772. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.060
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Иртюга Щ.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк Ф.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова Е.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117.
Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Bobkova NV, Boytsov SA, Bubnova MG, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Irtyuga OB, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Nikulina SYu, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Salasiuk AS, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Troitskaya EA, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2024;29(9):6117. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117
16. Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Сафиулина Т.А., Логинова Е.Н. Модуляция микробиома кишечника и кардиоваскулярные риски: механизмы формирования и коррекции. *Терапия*. 2023;8(70):84-91.
Livzan MA, Bikbavova GR, Safiullina TA, Loginova EN. Modulation of the intestinal microbiota and cardiovascular risks: mechanisms of formation and correction. *Therapy*. 2023;8(70):84-91. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/therapy.2023.8.84-91
17. *Язвенный колит. Клинические рекомендации*. 2022. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 30.01.24.
Yazvennyj kolit. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed January 30, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1#doc_b
18. *Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации*. 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 19.05.24.
Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed May 19, 2024. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
19. *Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации*. 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 19.05.24.
Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed May 19, 2024. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf
20. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5038.

Grigorieva IN. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2022;27(9):5038. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5038

21. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):92-97.
Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(11):92-97. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed20222511192
22. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, Abadia-Molina F. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605.
https://doi.org/10.3390/nu12030605
23. Tang WHW, Li XS, Wu Y, Wang Z, Khaw KT, Wareham NJ, Nieuwdorp M, Boekholdt SM, Hazen SL. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study. *American Heart Journal*. 2021;236:80-86.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.01.020
24. Bui TVA, Hwangbo H, Lai Y, Hong SB, Choi YJ, Park HJ, Ban K. The Gut-Heart Axis: Updated Review for The Roles of Microbiome in Cardiovascular Health. *Korean Circulation Journal*. 2023; 53(8):499-518.
https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0048
25. Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-24.
https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212
26. Fukuda D, Nishimoto S, Aini K, Tanaka A, Nishiguchi T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Masuda K, Naruto T, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Imoto I, Akasaka T, Shimabukuro M, Sata M. Toll-Like Receptor 9 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(7):e010860.
https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010860
27. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH, Liu MD, Zhou HL, Wang YS, Xu ZX. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):212.
https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9
28. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Tan J K, Kuruppu S, Rajapakse NW, El-Osta A, Mackay CR, Kaye DM. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-977.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545
29. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):277-285.
Drapkina OM, Kaburova AN. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the New Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2020;16(2):277-285. (In Russ.).
30. Shen X, Li L, Sun Z, Zang G, Zhang L, Shao C, Wang Z. Gut Microbiota and Atherosclerosis-Focusing on the Plaque Stability. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:668532.
https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.668532
31. Kappel BA, Federici M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019;20(4):399-406.
https://doi.org/10.1007/s11154-019-09533-9
32. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Индутный А.В., Мартыненко О.В. Оценка содержания короткоцепочечных жирных кислот при язвенном колите как индикатор метаболического здоровья пациента. *Медицинский алфавит*. 2024;(5):27-31.
Bikbavova GR, Livzan MA, Lisyutenko NS, Romanyuk AE, Indutny AV, Martynenko OV. Assessment of the content of short-chain fatty acids in ulcerative colitis as an indicator of the patient's metabolic health. *Meditsinskij alfavit*. 2024;(5):27-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-27-31
33. Lewis CV, Taylor WR. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(6):H1227-H1233.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.00612.2020
34. Zhao P, Zhao S, Tian J, Liu X. Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure. *Nutrients*. 2022;14(18):3758.
https://doi.org/10.3390/nu14183758

Поступила 14.10.2024
Received 14.10.2024
Принята в печать 19.11.2024
Accepted 19.11.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 47–54
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 47–54
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147

Профиль короткоцепочечных жирных кислот у больных на программном гемодиализе

© М.О. ПЯТЧЕНКОВ, Е.В. ЩЕРБАКОВ, А.Е. ТРАНДИНА, Р.И. ГЛУШАКОВ, А.Н. БЕЛЬСКИХ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить профиль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале и содержание некоторых продуцирующих их кишечных бактерий у пациентов, получающих программный гемодиализ.

Материал и методы. В кросс-секционное одноцентровое исследование включены 30 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих программный гемодиализ, и 20 здоровых участников контрольной группы. Уровни КЦЖК в образцах кала измеряли методом газожидкостной хроматографии. Состав кишечной микробиоты оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. У пациентов, получающих программный гемодиализ, наблюдалось значительное снижение содержания КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной кислот), а также их изокислот по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов группы ТПН статистически значимо чаще обнаруживалось снижение численности бактерий, продуцирующих КЦЖК (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii, Eubacterium rectale, Blautia* spp., *Prevotella* spp., *Akkermansia muciniphila*). Уменьшение содержания КЦЖК и нарушение их профиля у больных, получающих программный гемодиализ, статистически значимо коррелировало с уровнем С-реактивного белка.

Заключение. Пациенты, получающие программный гемодиализ, характеризуются значительным снижением уровня КЦЖК и численности бактерий, их продуцирующих, что может быть связано с активацией системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: *короткоцепочечные жирные кислоты, гемодиализ, кишечная микробиота, системное воспаление, терминальная почечная недостаточность.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Пятченков М.О. — https://orcid.org/0000-0002-5893-3191
Щербаков Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-3045-1721
Трандина А.Е. — https://orcid.org/0000-0003-1875-1059
Глушаков Р.И. — https://orcid.org/0000-0002-0161-5977
Бельских А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-0421-3797
Автор, ответственный за переписку: Пятченков М.О. — e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Глушаков Р.И., Бельских А.Н. Профиль короткоцепочечных жирных кислот у больных на программном гемодиализе. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):47–54.
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147

Short-chain fatty acid profile in patients undergoing maintenance hemodialysis

© M.O. PYATCHENKOV, E.V. SHCHERBAKOV, A.E. TRANDINA, R.I. GLUSHAKOV, A.N. BELSKYKH

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the profile of short-chain fatty acids (SCFAs) in stool and the content of key SCFA-producing bacteria in patients undergoing maintenance hemodialysis.

Material and methods. This cross-sectional, single-center study included 30 patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis and 20 healthy participants in the control group. SCFA levels in stool samples were measured using gas-liquid chromatography. The composition of the gut microbiota was evaluated using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results. Patients on hemodialysis showed a significant reduction in the levels of SCFAs (acetic, propionic, and butyric acids) and their isoacids compared to the control group. Additionally, a marked decrease in SCFA-producing bacteria (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii, Eubacterium rectale, Blautia* spp., *Prevotella* spp., *Akkermansia muciniphila*) was more frequently observed in the ESRD group. The reduction in SCFA levels and the disruption of their profile in dialysis patients were correlated with C-reactive protein levels.

Conclusion. Patients undergoing maintenance hemodialysis are characterized by a significant reduction in SCFA levels and a decrease in the abundance of SCFA-producing bacteria, which may be associated with the activation of systemic inflammatory responses.

Keywords: *short-chain fatty acids, hemodialysis, gut microbiota, systemic inflammation, end-stage renal disease.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Pyatchenkov M.O. — https://orcid.org/0000-0002-5893-3191
Shcherbakov E.V. — https://orcid.org/0000-0002-3045-1721
Trandina A.E. — https://orcid.org/0000-0003-1875-1059
Glushakov R.I. — https://orcid.org/0000-0002-0161-5977
Belskykh A.N. — https://orcid.org/0000-0002-0421-3797
Corresponding author: Pyatchenkov M.O. — e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Trandina AE, Glushakov RI, Belskykh AN. Short-chain fatty acid profile in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):47–54. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147

Введение

Кишечная микробиота играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека [1, 2]. Одним из механизмов, с помощью которого симбиотическая микрофлора кишечника влияет на физиологические процессы хозяина, является выработка биологически активных метаболитов, среди которых короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) рассматриваются как наиболее важные. Они представляют собой органические кислоты с 2—6 атомами углерода и служат важными пищевыми ингредиентами, которые в изобилии встречаются в природе, в основном в виде триглицеридов в растительных маслах и молоке. Тем не менее основным источником КЦЖК у человека является микробная ферментация в дистальных отделах тонкой кишки и в толстой кишке непереваренных пищевых углеводов и эндогенных пептидов. Уксусная (С2), пропионовая (С3) и масляная (С4) кислоты составляют более 95% КЦЖК с предполагаемым соотношении в кишечнике и кале примерно 3:1:1. Их пропорции могут варьировать в зависимости от рациона питания, состава микробиоты, генотипа хозяина и места ферментации [3]. В просвете кишечника КЦЖК служат основным источником энергии для колоноцитов, увеличивают выработку муцина и антимикробных пептидов, модулируют транскрипцию белков плотных контактов, количество и функции регуляторных Т-клеток, снижают уровни цитокинов, индуцируют апоптоз, поддерживая функциональность эпителиального кишечного барьера и препятствуя возникновению воспалительных реакций. Более того, попадая в системный кровоток, КЦЖК играют важную роль в регуляции аппетита, энергетического обмена, артериального давления, реакций адаптивного иммунитета, а также секреции некоторых гормонов [4].

Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о том, что снижение содержания КЦЖК тесно связано с развитием широкого круга заболеваний, включая энтеропатии, ожирение, сахарный диабет, аутизм, тяжелую депрессию, рак толстой кишки и хроническую болезнь почек (ХБП) [3, 5, 6]. По этой причине КЦЖК представляют собой новую терапевтическую мишень, а кроме того, могут обеспечить более быстрый, надежный и дешевый метод диагностики дисбактериоза кишечника [7]. Между тем в связи со значительным влиянием индивидуальных и средовых факторов на состав кишечной микробиоты особый научный интерес представляет изучение содержания КЦЖК у наиболее тяжелой категории больных ХБП, а именно у лиц с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), получающих лечение гемодиализом.

Цель исследования — изучить профиль КЦЖК в кале и содержание некоторых продуцирующих их кишечных бактерий у пациентов, получающих программный гемодиализ.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом не менее 6 мес, и 20 сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и статусу курения добровольцев без нарушения функции почек.

Лабораторные тесты включали клинический и биохимический анализы крови, оценку уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Спектр КЦЖК в образцах кала исследовался методом газожидкостной хроматографии. Содержание основных бактерий, продуцирующих КЦЖК, оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с помощью коммерческого набора «Колонофлор 16 Премиум» (ООО «Компания Альфа-Лаб», Россия).

Критерии исключения: острые воспалительные и некомпенсированные хронические заболевания; активная онкологическая патология; энтеропатии (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит,

Таблица 1. **Основная клинико-демографическая характеристика участников исследования**
Table 1. **Main clinical and demographic characteristics of study participants**

Показатель	Группа ТПН (гемодиализ) (*n*=30)	Контрольная группа (*n*=20)	*p*
Возраст, годы	61,5 (50,8—68)	55 (49,3—66,8)	0,192
Пол, мужчины, *n* (%)	14 (46,7)	10 (50)	1,0
Курение, *n* (%)	6 (20)	5 (25)	0,736
ИМТ, кг/м^2	27,3 (24,2—31,1)	26,9 (23,8—29,9)	0,856
Этиология ХБП, *n* (%)			
гломерулопатии	9 (30)	—	—
СД 2-го типа	8 (26,7)	5 (25)	0,895
СД 1-го типа	1 (3,3)	—	—
поликистозная болезнь почек	4 (13,3)	—	—
другие причины	8 (26,7)	—	—
Гемоглобин, г/л	105,5 (98,8—121,5)	144 (138—152,8)	<0,001
СОЭ, мм/ч	27,5 (19,5—40,5)	9 (5—15,3)	<0,001
Альбумин, г/л	37 (34,8—39,2)	42,7 (39,9—45,6)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,6—6,1)	5,6 (4,9—6,2)	0,308
Креатинин, мкмоль/л	703,2 (570,9—840)	77,5 (73,3—80,8)	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	405,7 (356,5—466,4)	273,4 (259,4—314,2)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 (4,0—5,5)	5,4 (4,9—6,4)	0,019
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,3—2,5)	1,8 (1,2—2,3)	0,742
С-реактивный белок, мг/л	8,5 (2,5—14,5)	1,2 (0,3—2,2)	<0,001
Фибриноген, г/л	5,1 (4,5—6,0)	3,6 (3,3—4,3)	<0,001

Примечание. ТПН — терминальная почечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
Note: ESRD — end stage renal disease; BMI — body mass index; DM — diabetes mellitus; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

целиакия и др.); вирусные гепатиты; операции на органах желудочно-кишечного тракта, а также прием антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков в предшествующие исследованию 6 мес.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS Statistics 26. Ввиду небольшого количества наблюдений численные величины всех параметров представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25}—Q_{75}). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа. Сравнение групп по количественным показателям выполнено с помощью критерия Манна—Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Взаимосвязь между изученными показателями оценивали с применением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ во всех тестах.

Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России (протокол №262 от 26.04.2022). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В **табл. 1** представлена подробная клиническая и демографическая информация о пациентах, включенных в исследование. Между группами наблюдались статистически значимые различия по уровню гемоглобина, альбумина, креатинина, мочевой кислоты и биомаркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, фибриногена), что является типичным для ТПН. При этом все субъекты контрольной группы имели контролируемую артериальную гипертензию, оптимальные или субоптимальные показатели липидного обмена, компенсированный сахарный диабет при его наличии.

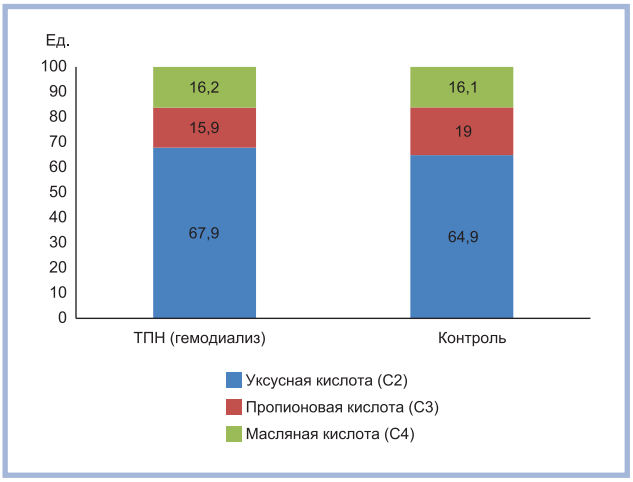
Общее содержание КЦЖК в кале, включая уровни уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4) кислот, а также суммарная концентрация изокислот — изомасляной (С4), изовалериановой (С5) и изокапроновой (С6) — у пациентов, получающих программный гемодиализ, были значительно снижены по сравнению с показателями у лиц контрольной группы **(табл. 2)**.

Изменения профиля КЦЖК оценивали по процентному содержанию каждой из кислот С2—С4, приняв их сумму за 100%. У больных ТПН наблюдалось значительное снижение доли пропионовой кислоты ($p=0,021$), в то время как относительное содержание уксусной ($p=0,599$) и масляной ($p=0,669$) кислот статистически значимо не различалось между группами **(рисунок)**. Данные изменения косвенно свидетельствуют о преобладании активности анаэробной флоры над аэробной флорой, а также об активизации условно-патогенных микроорганизмов.

Относительное содержание изокислот (изоС4+изоС5+изоС6), так же как и соотношение суммар-

Таблица 2. **Сравнение показателей короткоцепочечных жирных кислот в образцах кала у лиц исследуемых групп**
Table 2. **Comparison of SCFA levels in stool samples of patients from the study groups**

Параметр	Группа ТПН (гемодиализ) (n=30)	Контрольная группа (n=20)	p
Абсолютное содержание уксусной кислоты (С2), мг/г	1,97 (1,12—2,32)	5,17 (4,83—5,65)	<0,001
Абсолютное содержание пропионовой кислоты (С3), мг/г	0,5 (0,34—0,76)	1,65 (1,53—1,82)	<0,001
Абсолютное содержание масляной кислоты (С4), мг/г	0,28 (0,14—0,52)	1,42 (1,22—1,66)	<0,001
Абсолютное содержание изокислот (изоС4+изоС5+изоС6), мг/г	0,31 (0,14—0,45)	0,66 (0,62—0,69)	<0,001
Относительное содержание изоСn (изоС4+изоС5+изоС6), ед.	0,072 (0,059—0,094)	0,072 (0,063—0,08)	0,641
ИзоСn/Сn, ед.	0,57 (0,37—0,99)	0,49 (0,45—0,53)	0,523
Общее содержание КЦЖК (С2+С6), мг/г	3,23 (2,03—4,08)	8,87 (8,29—9,48)	<0,001
Анаэробный индекс (С2—С4), ед.	–0,49 (–0,73— –0,27)	–0,53 (–0,63— –0,47	0,617



Профиль короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и лиц контрольной группы.
SCFA profile in the study groups.

ного содержания кислот с разветвленной цепью (изомеров) к кислотам с неразветвленной цепью (изоСn/Сn), было сопоставимым у пациентов, получающих программный гемодиализ, и здоровых добровольцев. Как известно, более высокие значения этих показателей характеризуют повышенную протеолитическую активность кишечной микробиоты. Окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной микрофлоры изучали по значению анаэробного индекса (АИ), который рассчитывается как отношение суммы абсолютного содержания пропионовой и масляной кислот к уровню уксусной кислоты. Статистически значимых различий АИ между группами не было **(см. табл. 2)**. Между тем дополнительный анализ позволил установить, что у 15 (50%) больных с ТПН анаэробный АИ снижен [–0,72 (–0,82— –0,64)] по сравнению с контролем (p<0,001), что свидетельствует о преобладании у них анаэробных популяций микроорганизмов. Еще у 15 (50%) больных этой группы АИ смещен в сторону слабоотрицательных значений [–0,27 (–0,36— –0,22)] и также статистически значимо отличался от контроля (p<0,001). Такой тип изменений можно охарактеризовать как аэробный.

Из изученных факторов системного воспаления дисбаланс КЦЖК наиболее убедительно отразился только на уровне СРБ, который коррелировал с общим содержанием КЦЖК (r= –0,477; p=0,008), абсолютным содержанием пропионовой кислоты (r= –0,472; p=0,008), масляной кислоты (r= –0,547; p=0,002), изокислот (r= –0,565; p=0,001) и АИ (r=0,749; p<0,001).

У всех обследованных пациентов с ТПН также имелись признаки кишечного дисбактериоза за счет уменьшения количества бактерий, участвующих в синтезе КЦЖК. Так, клинически значимое снижение титра *Bifidobacterium* spp. выявлено у 11 (36,7%), *Lactobacillus* spp. — у 19 (63,3%), *Faecalibacterium prausnitzii* — у 8 (26,7%), *Eubacterium rectale* — у 13 (43,3%), *Roseburia inulinivorans* — у 7 (23,3%), *Blautia* spp. — у 21 (70%), *Ruminococcus* spp. — у 8 (26,7%) больных, чего практически не наблюдалось у лиц с нормальной функцией почек **(табл. 3)**. Кроме того, по сравнению с контролем больные, получающие программный гемодиализ, характеризовались значительным снижением в фекальных образцах общей численности *Prevotella* spp. и *Akkermansia muciniphila*. В то же время статистически значимых различий в содержании *Bacteroides* spp. не было.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором в российской популяции пациентов, получающих программный гемодиализ, одновременно изучалось содержание фекальных КЦЖК и продуцирующих их бактерий. Результаты показали выраженное снижение концентрации уксусной, пропионовой, масляной кислот и изокислот у больных группы ТПН по сравнению с лицами контрольной группы. При этом профиль КЦЖК с неразветвленной цепью у пациентов с ТПН характеризовался статистически значимо более низким относительным содержанием пропионовой кислоты. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, которые показали, что уровни масляной кислоты у здоровых добровольцев были

Таблица 3. **Частота выявления клинически значимого снижения количества некоторых бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, у пациентов, получающих программный гемодиализ, и у лиц с нормальной функцией почек**

Table 3. **Incidence of clinically significant reduction in some SCFA-producing bacteria in patients on hemodialysis and individuals with normal kidney function**

Показатель	Норма	Группа ТПН (гемодиализ) (n=30)	Контрольная группа (n=20)	p
Bifidobacterium spp. $<10^8$, (%)	10^9—10^{10}	11 (36,7)	1 (5)	0,016
Lactobacillus spp. $<10^6$, (%)	10^7—10^8	19 (63,3)	1 (5)	<0,001
Bacteroides spp. $<10^8$, (%)	10^9—10^{12}	1 (3,3)	0	1,0
Faecalibacterium prausnitzii $<10^7$, (%)	10^8—10^{11}	8 (26,7)	0	0,015
Eubacterium rectale $<10^6$, (%)	10^8—10^{11}	13 (43,3)	2 (10)	0,014
Roseburia inulinivorans $<10^8$, (%)	10^8—10^{10}	7 (23,3)	3 (15)	0,72
Blautia spp. $<10^7$, (%)	10^8—10^{11}	21 (70)	2 (10)	<0,001
Ruminococcus spp. $<10^5$, (%)	$\leqslant 10^{11}$	8 (26,7)	3 (15)	0,489

в 3 раза выше, чем у лиц с ХБП [8]. I.W. Wu и соавт. также обнаружили значительно более низкие уровни пропионовой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ХБП IV—V стадий по сравнению с группой без нарушения функции почек [9].

Различия в концентрациях КЦЖК соответствовали снижению содержания продуцирующих их бактерий. Относительно небольшой размер и сильная гетерогенность обследованной когорты не позволили нам изучить причинно-следственную связь между этими явлениями. Вместе с тем хорошо известно, что дисбактериоз кишечника является основным фактором, способствующим снижению выработки КЦЖК при ХБП [10]. Большинство проведенных к настоящему времени исследований убедительно свидетельствуют об уменьшении у больных с этой патологией относительного обилия бактерий, синтезирующих КЦЖК (*Prevotellaceae, Lactobacillaceae, Roseburia, Faecalibacterium, Bifidobacterium, Prevotella, Ruminococcaceae* и др.). Колонизация протеолитических видов бактерий (преимущественно энтеробактерий и анаэробных энтерококков), продуцирующих уремические токсины, напротив, увеличивается [11, 12]. Этому в значительной степени способствуют компенсаторная секреция в просвет кишечника продуктов азотистого обмена, а также необходимость соблюдения диеты с ограниченным потреблением резистентного крахмала и клетчатки [10]. В настоящей работе показаны статистически значимые различия для всех исследованных микроорганизмов, за исключением *Bacteroides* spp., *R. inulinivorans* и *Ruminococcus* spp., частота снижения их содержания сопоставима между группами. Вероятнее всего, это также связано с небольшим количеством наблюдений и ограниченными возможностями использованного нами метода изучения состава кишечной микрофлоры.

Статистически значимое снижение абсолютного уровня изокислот у больных, получающих программный гемодиализ, указывало на увеличение содержания бактерий, ферментирующих пептиды. Однако этому противоречило отсутствие статистически значимых различий в показателях относительного содержания изоCn и коэффициента изоCn/Cn, что означает необходимость более точного профилирования кишечной микробиоты с использованием современных молекулярно-биологических методов.

Широкая вариабельность АИ, по нашему мнению, могла быть связана с влиянием исходной патологии, приведшей к ТПН, на преобладание аэробной или анаэробной флоры у отдельных пациентов. Между тем профиль КЦЖК у больных этой группе в целом свидетельствовал об угнетении строгих анаэробов при сопутствующем увеличении численности факультативных анаэробов и условно-патогенной микрофлоры, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [13].

Согласно полученным авторами данным, снижение содержания КЦЖК и нарушение их профиля статистически значимо коррелировало с повышенным уровнем СРБ. КЦЖК модулируют воспаление как в кишечнике, так и во внекишечной среде посредством рекрутирования лейкоцитов и выработки хемокинов. Они также влияют на функцию Т-лимфоцитов путем ингибирования гистондеацетилаз и активации сигнальных путей через рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), в том числе GPR109A, GPR41 и GPR43. Экспрессия GPR43 выявлена во всем желудочно-кишечном тракте, включая нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, что указывает на роль КЦЖК в иммунных реакциях [14]. Более того, КЦЖК напрямую воздействуют на Т-лимфоциты, способствуя их дифференцировке в различные субпопуляции, включая Th1, Th17 и Tregs. КЦЖК также ингибируют синтез провоспалительных цитокинов кишечными макрофагами и стимулируют выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и секреторного IgA [15]. Эти данные могут служить доказательством того, что продуцируемые кишечной микробиотой КЦЖК, по крайней мере частично, участвуют в противовоспалительных реакциях у лиц с ХБП.

Следует отметить, что клиническое значение снижения содержания КЦЖК у больных с патологией почек являлось предметом особого интереса исследователей в последние годы. Модификация состава микробиоты кишечника и стимулирование синтеза КЦЖК

неоднократно изучались в качестве средств профилактики и лечения ХБП. Учитывая многофакторную природу биосинтеза КЦЖК, для повышения их уровня можно использовать несколько стратегий, такие как прямое энтеральное или парентеральное введение, различные диетические вмешательства, применение пребиотиков и/или пробиотиков, трансплантация фекальной микробиоты [16]. В работах на экспериментальных животных продемонстрировано, что лечение ацетатом или КЦЖК-продуцирующими бактериями замедляет прогрессирование острого повреждения почек и ХБП благодаря их антифибротифибротическим эффектам, ингибирующему действию на Th17-клетки, провоспалительные цитокины и активные формы кислорода [8, 17, 18]. В клинических исследованиях у больных, получавших лечение гемодиализом и принимавших добавки с пропионатом натрия, выявлено значительное снижение уровней СРБ, ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-6 и гамма-интерферона при выраженном повышении уровня ИЛ-10. Через 4 нед после окончания лечения все параметры снова ухудшились [19].

Повышать уровень КЦЖК и замедлять развитие ХБП также может потребление продуктов с пищевыми волокнами и резистентным крахмалом [20]. Как показало исследование V.M. Krishnamurthy и соавт., применение пищевых волокон связано с более низким риском воспаления и смертности, причем данная ассоциация была сильнее выражена у пациентов с патологией почек, чем без нее [21]. В работе J.A. Kemp и соавт. дополнительный прием в течение 4 нед резистентного крахмала приводил у больных на гемодиализе к увеличению количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, *Roseburia* и *Ruminococcus gauvreauii*, и снижению провоспалительных показателей [22]. Преимущества ежедневного потребления продуктов с высоким содержанием клетчатки для выработки большего количества КЦЖК продемонстрированы и у пациентов с диабетической нефропатией [23]. Диетотерапия, основанная на низком потреблении белка, по данным I.W. Wu и соавт., также улучшает у лиц с ХБП функцию почек, снижает уровни уремических токсинов индоксил сульфата и п-крезил сульфата и увеличивает популяцию бактерий, продуцирующих масляную кислоту (семейства *Lachnospiraceae* и *Bacteroidaceae*) [24].

Согласно результатам недавнего систематического обзора и метаанализа 21 рандомизированного контролируемого исследования, добавки с пробиотиками/синбиотиками, по-видимому, эффективны в улучшении показателей функции почек и воспаления у лиц с ХБП. Анализы в подгруппах имели высокую степень неоднородности, но показали, что благоприятные эффекты от приема этих средств в большей степени связаны с длительностью их приема [25]. В небольшом числе клинических отчетов продемонстрированы оптимистические результаты трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с заболеваниями почек, включая снижение уровня протеинурии и улучшение ряда лабораторных показателей. Данная методика находится на ранних стадиях изучения эффективности и безопасности, но является многообещающим способом коррекции тяжелого дисбактериоза у лиц с ХБП [26].

Таким образом, терапевтические стратегии, направленные на повышение уровня КЦЖК, в будущем могут стать эффективным инструментом замедления прогрессирования ХБП, а также связанных с ней кардиоваскулярных и других осложнений.

Заключение

Предварительные данные настоящего исследования представляют дополнительные доказательства значительного снижения уровня короткоцепочечных жирных кислот и продуцирующих их бактерий у больных, получающих программный гемодиализ, что связано с повышением активности системного воспаления. В нашей стране выполняется небольшое количество клинических исследований, посвященных изучению особенностей кишечного дисбактериоза у лиц с терминальной почечной недостаточностью, поскольку доступность современных высокоинформативных метагеномных и матаболомных методов изучения кишечной микробиоты крайне ограничена. В этом отношении полученные авторами результаты, даже несмотря на отдельные методологические ограничения, являются уникальными и оправдывают последующие работы в более крупных популяциях, которые должны определить истинное клиническое значение снижения содержания короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с хронической болезнью почек, а также клиническую эффективность терапевтических вмешательств, направленных на коррекцию их содержания. Кроме того, определение содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот в образцах кала в будущем может быть использовано в качестве быстрого и недорогого метода диагностики дисбактериоза кишечника.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Пятченков М.О.
Сбор и обработка материала — Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е.
Статистический анализ данных — Щербаков Е.В.
Написание текста — Пятченков М.О., Глушаков Р.И.
Редактирование — Бельских А.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution:
Study design and concept — Pyatchenkov M.O.
Data collection and processing — Pyatchenkov M.O., Shcherbakov E.V., Trandina A.E.
Statistical analysis — Shcherbakov E.V.
Text writing — Pyatchenkov M.O., Glushakov R.I.
Editing — Belskykh A.N.

The authors declare no conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4-5):36-43.
Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4-5):36-43. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136
2. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42-55.
Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142
3. Cong J, Zhou P, Zhang R. Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*. 2022; 14(9):1977.
https://doi.org/10.3390/nu14091977
4. van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends in Microbiology*. 2021;29(8):700-712.
https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001
5. Li LZ, Tao SB, Ma L, Fu P. Roles of short-chain fatty acids in kidney diseases. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(10):1228-1232.
https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000228
6. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):40-45.
Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):40-45. (In Russ.).
https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45
7. Rauf A, Khalil AA, Rahman UU, Khalid A, Naz S, Shariati MA, Rebezov M, Urtecho EZ, de Albuquerque RDDG, Anwar S, Alamri A, Saini RK, Rengasamy KRR. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62(22):6034-6054.
https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1895064
8. Wang S, Lv D, Jiang S, Jiang J, Liang M, Hou F, Chen Y. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. *Clinical Science*. 2019;133(17):1857-1870.
https://doi.org/10.1042/CS20190171
9. Wu IW, Gao SS, Chou HC, Yang HY, Chang LC, Kuo YL, Dinh MCV, Chung WH, Yang CW, Lai HC, Hsieh WP, Su SC. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease. *Theranostics*. 2020;10(12):5398-5411.
https://doi.org/10.7150/thno.41725
10. Al Khodor S, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(6):921-931.
https://doi.org/10.1007/s00467-016-3392-7
11. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American Journal of Nephrology*. 2014;39(3):230-237.
https://doi.org/10.1159/000360010
12. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Renal Failure*. 2021;43(1):102-112.
https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1864404
13. Noce A, Marchetti M, Marrone G, Di Renzo L, Di Lauro M, Di Daniele F, Albanese M, Di Daniele N, De Lorenzo A. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(6): 2057-2074.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28354
14. Shin Y, Han S, Kwon J, Ju S, Choi TG, Kang I, Kim SS. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(20):4466.
https://doi.org/10.3390/nu15204466
15. Fu Y, Lyu J, Wang S. The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1277102.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277102
16. He M, Wei W, Zhang Y, Xiang Z, Peng D, Kasimumali A, Rong S. Gut microbial metabolites SCFAs and chronic kidney disease. *Journal of Translational Medicine*. 2024;22(1):172.
https://doi.org/10.1186/s12967-024-04974-6
17. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, Bassi EJ, Moraes-Vieira PM, Hiyane MI, Rodas AC, Peron JP, Aguiar CF, Reis MA, Ribeiro WR, Valduga CJ, Curi R, Vinolo MA, Ferreira CM, Câmara NO. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(8): 1877-1888.
https://doi.org/10.1681/ASN.2014030288
18. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, Kieffer DA, Adams SH, Martin RJ. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114881.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114881
19. Marzocco S, Fazeli G, Di Micco L, Autore G, Adesso S, Dal Piaz F, Heidland A, Di Iorio B. Supplementation of Short-Chain Fatty Acid, Sodium Propionate, in Patients on Maintenance Hemodialysis: Beneficial Effects on Inflammatory Parameters and Gut-Derived Uremic Toxins, A Pilot Study (PLAN Study). *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(10):315.
https://doi.org/10.3390/jcm7100315

20. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:185. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185
21. Krishnamurthy V, Wei G, Baird B, Murtaugh M, Chonchol M, Raphael K, Greene T, Beddhu S. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2012;81(3):300-306. https://doi.org/10.1038/ki.2011.355
22. Kemp JA, Regis de Paiva B, Fragoso Dos Santos H, Emiliano de Jesus H, Craven H, Z Ijaz U, Alvarenga Borges N, G Shiels P, Mafra D. The Impact of Enriched Resistant Starch Type-2 Cookies on the Gut Microbiome in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2021;65(19):e2100374. https://doi.org/10.1002/mnfr.202100374
23. Tao P, Ji J, Wang Q, Cui M, Cao M, Xu Y. The role and mechanism of gut microbiota-derived short-chain fatty in the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1080456. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1080456
24. Wu IW, Lee CC, Hsu HJ, Sun CY, Chen YC, Yang KJ, Yang CW, Chung WH, Lai HC, Chang LC, Su SC. Compositional and Functional Adaptations of Intestinal Microbiota and Related Metabolites in CKD Patients Receiving Dietary Protein Restriction. *Nutrients*. 2020;12(9):2799. https://doi.org/10.3390/nu12092799
25. Liu C, Yang L, Wei W, Fu P. Efficacy of probiotics/synbiotics supplementation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*. 2024;11:1434613. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1434613
26. Sanekommu H, Taj S, Mah Noor R, Umair Akmal M, Akhtar R, Hossain M, Asif A. Probiotics and Fecal Transplant: An Intervention in Delaying Chronic Kidney Disease Progression? *Clinical Practice*. 2023;13(4):881-888. https://doi.org/10.3390/clinpract13040080

Поступила 30.01.2024
Received 30.01.2024
Принята в печать 29.09.2024
Accepted 29.09.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 55–62
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401155

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 55–62
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401155

Целиакия у мужчин 18—27 лет: новые данные о частоте и клинических особенностях

© А.М. КАРЕЛИНА[1], И.Г. ФЕДОРОВ[1, 2], Г.Г. ТОТОЛЯН[2], Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО[2], И.Г. НИКИТИН[2], Н.В. ПЕТРЕНКО[1], С.А. ФИЛИППОВ[1]

[1]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Целиакия — системное аутоиммунное заболевание, вызванное непереносимостью глютена, которое может оставаться недиагностированным из-за малосимптомного течения. У мужчин призывного возраста данные о распространенности целиакии и ее взаимосвязи с другими гастроэнтерологическими заболеваниями ограниченны.

Цель исследования. Оценить распространенность целиакии, ее клинические и серологические особенности у мужчин 18—27 лет.

Материал и методы. В период с 2017 по 2023 г. в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» поступили 5670 мужчин призывного возраста. Исследование включало ретроспективный и проспективный анализ. Диагностику целиакии проводили на основании клинических симптомов, серологических маркеров (антитела к глиадину, тканевая трансглютаминаза, деамидированные пептиды глиадина) и эндоскопических данных с гистологическим подтверждением.

Результаты. Из заболеваний гастроэнтерологического профиля у молодых мужчин призывного возраста преобладали язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (65%), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (2,9%) и хронические гепатиты (3,7%). В 572/2500 (22,8%) случаях зарегистрировано повышение уровня разных антител. Повышение уровня антител к глиадину (АГА) IgA выявлено у 36 (6,2%) пациентов, АГА IgG — у 128 (22,3%), anti-tTG IgA — у 34 (5,9%), anti-tTG IgG — у 84 (14,6%), anti-DGP IgA — у 28 (4,8%), anti-DGP IgG — у 38 (6,6%). У 224 (39,1%) пациентов отмечено сочетание антител. На основании данных колоноскопии и морфологического исследования диагноз ВЗК установлен у 170 (2,99%) пациентов. Частота выявления серологических маркеров составила 32,9% (n=56) у пациентов молодого возраста с ВЗК: у 38 (67,8%) больных с язвенным колитом и у 18 (32,1%) с болезнью Крона.

Заключение. Целиакия обнаружена у значительного числа мужчин призывного возраста, что подчеркивает необходимость скрининга в данной группе. Выявленная взаимосвязь целиакии с воспалительными заболеваниями кишечника должна быть изучена в дальнейшем. Ранняя диагностика и аглютеновая диета могут предотвратить осложнения и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: *целиакия, глютен, глютен-ассоциированные заболевания, серологические маркеры, воспалительные заболевания кишечника.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Карелина А.М. — https://orcid.org/0000-0003-1450-4923
Федоров И.Г. — https://orcid.org/0000-0003-1003-539X
Тотолян Г.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9922-5845
Ильченко Л.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-6029-1864
Никитин И.Г. — https://orcid.org/0000-0003-1699-0881
Петренко Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-9283-4237
Филиппов С.А. — https://orcid.org/0009-0000-7702-093X
Автор, ответственный за переписку: Карелина А.М. — e-mail: sashenka.ul-wnl@list.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Карелина А.М., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Петренко Н.В., Филиппов С.А. Целиакия у мужчин 18—27 лет: новые данные о частоте и клинических особенностях. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):55–62.
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401155

Celiac disease in men aged 18—27: new data on prevalence and clinical features

© A.M. KARELINA[1], I.G. FEDOROV[1, 2], G.G. TOTOLYAN[2], L.YU. ILCHENKO[2], I.G. NIKITIN[2], N.V. PETRENKO[1], S.A. FILIPPOV[1]

[1]Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a systemic autoimmune disorder caused by gluten intolerance, often remaining undiagnosed due to its oligosymptomatic presentation. Data on the prevalence of CD and its association with other gastrointestinal conditions in men of conscription age are limited.

Objective: To evaluate the prevalence, clinical, and serological characteristics of celiac disease in men aged 18—27.

Materials and Methods. Between 2017 and 2023, 5,670 conscription-age men were assessed at Buyanov City Clinical Hospital. The study combined retrospective and prospective analysis, with CD diagnosed using clinical symptoms, serological markers (antibodies to gliadin, tissue transglutaminase, and deamidated gliadin peptides), endoscopy, and histology.

Results. Duodenal ulcers (65%), inflammatory bowel diseases (IBD) (2.9%), and chronic hepatitis (3.7%) were the most common gastrointestinal diseases in young men. Elevated antibodies were found in 22.8% of cases (572/2,500), including anti-gliadin antibodies (AGA) IgA (6.2%), AGA IgG (22.3%), anti-tTG IgA (5.9%), anti-tTG IgG (14.6%), anti-DGP IgA (4.8%), anti-DGP IgG (6.6%). Multiple antibodies were observed in 39.1% of patients. IBD was diagnosed in 170 (2.99%) patients, with serological markers detected in 32.9% (67.8% in ulcerative colitis and 32.1% in Crohn's disease).

Conclusion. CD was identified in a significant proportion of conscription-age men, emphasizing the need for screening in this group. The observed association with IBD requires further investigation. Early diagnosis and a gluten-free diet can prevent complications and improve patients' quality of life.

Keywords: *celiac disease, gluten, gluten-associated diseases, serological markers, inflammatory bowel diseases*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Karelina A.M. — https://orcid.org/0000-0003-1450-4923
Fedorov I.G. — https://orcid.org/0000-0003-1003-539X
Totolyan G.G. — https://orcid.org/0000-0002-9922-5845
Ilchenko L.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-6029-1864
Nikitin I.G. — https://orcid.org/0000-0003-1699-0881
Petrenko N.V. — https://orcid.org/0000-0001-9283-4237
Filippov S.A. — https://orcid.org/0009-0000-7702-093X
Corresponding author: Karelina A.M. — e-mail: sashenka.ul-wnl@list.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Karelina AM, Fedorov IG, Totolyan GG, Ilchenko LYu, Nikitin IG, Petrenko NV, Filippov SA. Celiac disease in men aged 18—27: new data on prevalence and clinical features. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):55–62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401155

Введение

Целиакия — иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютен-зависимых клинических признаков [1].

Здоровье работоспособной группы населения относится к важным медико-социальным проблемам. Из спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта в последние годы отмечен значительный рост заболеваемости целиакией. Целиакия может дебютировать в любом возрасте, как у мужчин, так и у женщин.

В настоящее время основное внимание уделяется детской возрастной группе. На основании проведенного в 2016 — 2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет установлено, что дети группы риска по развитию целиакии составили 10,2% [2]. Раннее выявление целиакии позволяет избежать повышенного риска долгосрочных последствий нелеченого заболевания у взрослых.

Проведенные популяционные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5—1% в общей взрослой популяции населения [1]. В России предполагаемая частота целиакии составила примерно 1:100—1:250 [1], тогда как в Москве в 2003—2007 гг. — 15,9%, в 2012 г. — 1:106, в 2019 г. у трудоспособного населения уровень заболеваемости достигал 6,8% [3].

Малосимптомная и бессимптомная целиакия может длительно оставаться недиагностированной. В то же время нераспознанная целиакия опасна осложнениями: развитием онкологических заболеваний (аденокарциномы кишечника, интестинальной лимфомы, ротоглоточных опухолей), бесплодием и др.

В спектре заболеваний у мужчин 18—27 лет преобладают болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), функциональные нарушения и др.). Распространенность целиакии у мужчин призывного возраста в настоящее время неизвестна.

Цель исследования — оценить распространенность целиакии, ее клинические и серологические особенности у мужчин 18—27 лет.

Материал и методы

За период с 2017 по 2023 г. в отделение гастроэнтерологии многопрофильного стационара госпитализированы 5670 мужчин молодого возраста, направленных районными военкоматами для оценки состояния органов пищеварения. Проведено наблюдательное ретроспективное и проспективное открытое неконтролируемое исследование.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на использование медицинских данных в научных целях. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (выписка из протокола заседания №108/3 от 09 декабря 2021 г.).

Критерии включения: мужчины призывного возраста (18—27 лет), подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных результатов.

Критерии невключения: отказ от оформления информированного добровольного согласия, психические заболевания, наркомания, токсикомания, алкоголизм, декомпенсированные заболевания (сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем и др.).

Ретроспективная группа состояла из 3170 человек, госпитализированных в 2017—2021 гг. Проведен анализ данных клинико-лабораторного обследования, позволяющих заподозрить целиакию (недостаточность питания, наличие гастроинтестинальных проявлений, анемия, дефицит железа и др.), и изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В проспективную группу включены 2500 молодых людей в течение 2022—2023 гг. Всем пациентам, согласно положениям Всероссийского консенсуса по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых [1], проведено комплексное обследование, включавшее расчет индекса массы тела (ИМТ), клинико-лабораторные (общий анализ крови и мочи, копрограмму, биохимический анализ крови) и инструментальные (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), фиброколоноскопию (ФКС), уреазный дыхательный тест) методы.

Для выявления целиакии с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в крови определяли антитела (АТ) к глиадину (IgA, IgG), к тканевой трансглютаминазе (anti-tTG IgA, IgG), к деамидированным пептидам глиадина (anti-DGP IgA, IgG).

С целью оценки морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки проведено морфологическое исследование биоптатов тонкой кишки, полученных из луковицы двенадцатиперстной кишки (2) и дистальной части двенадцатиперстной кишки (4).

Известно, что селективный дефицит IgA является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, связанным с целиакией [4]. Однако в связи с краткостью пребывания пациентов определение IgA не проводилось.

Критериями установления диагноза целиакии являлись клинические симптомы (диарея, метеоризм, похудение), положительный результат на антитела (anti-tTG IgA, IgG и anti-DGP IgA, IgG), эндоскопические (атрофия, уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой оболочки тонкой кишки) и гистологические данные (по Marsh-Oberhuber [5]).

Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. В ходе статистического анализа первичных данных для количественных переменных рассчитаны основные выборочные показатели. Частоту выявления серологических маркеров вычисляли как долю от их общего количества в выборке.

Результаты

Ретроспективно и проспективно с 2017 по 2023 г. проанализированы данные обследования 5670 пациентов. Проведена оценка клинической и лабораторной картины заболеваний желудочно-кишечного тракта, проспективно дополнительно выполнен скрининг целиакии и рассмотрена ее возможная взаимосвязь с другими заболеваниями.

Из симптомов у мужчин молодого возраста преобладали жалобы на боль в верхней половине живота, диспепсические явления **(рис. 1)**.

По результатам проведенного обследования установлены следующие диагнозы **(рис. 2)**. Из заболеваний гастроэнтерологического профиля у молодых мужчин призывного возраста преобладала язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (65%). Значительно реже диагностировали ВЗК (2,9%) и хронические гепатиты (3,7%).

Из основных лабораторных показателей у лиц с подозрением на целиакию выявлены дефицит железа в 344 (6,06%) случаях, повышение активности аминотрансфераз до 2 норм (аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — у 119 (2,09%), аланинаминотрансферазы (АлАТ) — у 279 (4,92%) пациентов). Кроме того, у 1710 (30%) из 5670 обследованных мужчин отмечено увеличение общего и неконъюгированного билирубина до 3 норм, что не исключает наличия синдрома Жильбера, ранее подтвержденного у каждого третьего из них с помощью молекулярно-генетического исследования.

Маркеры вирусов гепатитов (HCV, HBsAg) и ВИЧ, RW у всех обследованных были отрицательными.

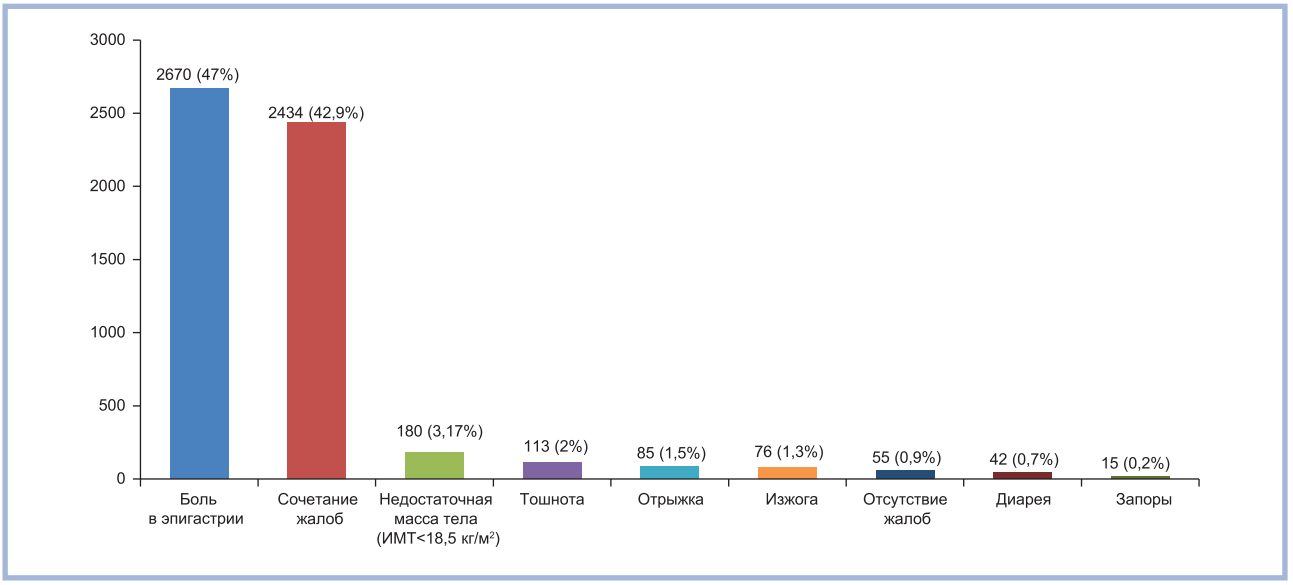


Рис. 1. **Характеристика жалоб у молодых мужчин 18—27 лет (*n*=5670).**

Fig. 1. **Distribution of complaints among young men aged 18—27 years (*n*=5,670).**

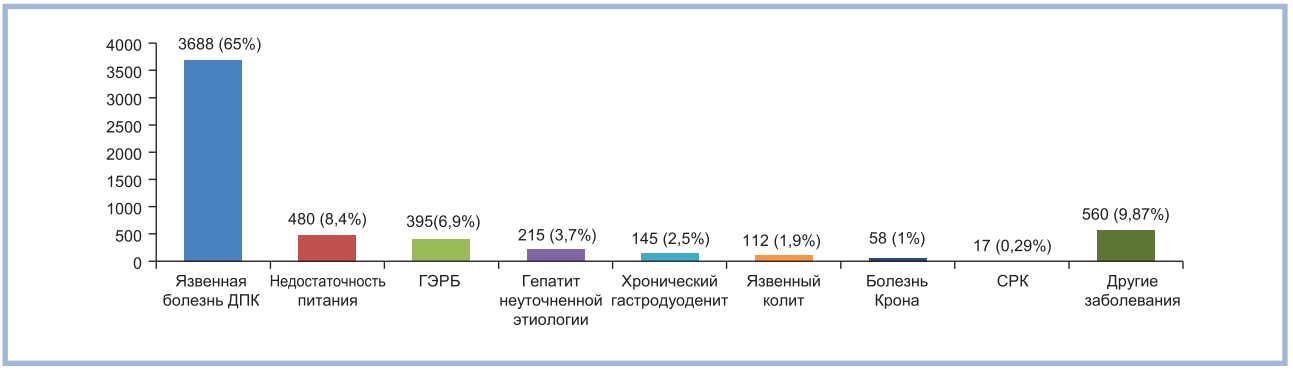


Рис. 2. **Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у молодых мужчин 18—27 лет (*n*=5670).**
СРК — синдром раздраженного кишечника.

Fig. 2. **Structure of gastrointestinal diseases in young men aged 18—27 years (*n*=5,670).**

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патология также не выявлена.

По данным УЗИ ОБП, в большинстве случаев значимой патологии у обследованных мужчин не было.

В проспективной группе проведен скрининг распространенности целиакии среди 2500 мужчин молодого возраста. Наличие боли в эпигастральной области, снижение массы тела, диарея или сочетание нескольких жалоб позволяли рассматривать возможность целиакию как причину данного состояния.

При выполнении ИФА в образцах крови 572/2500 (22,8%) зарегистрировано наличие различных специфических антител **(рис. 3)**.

Вместе с тем в настоящее время для уточнения диагноза целиакии следует проводить комплексное обследование, включающее дуоденоскопию и оценку морфологических изменений слизистой оболочки [1].

В настоящее время эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны [6]. При ЭГДС ретроспективно и проспективно в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки у 1700 (29,9%) обследованных обнаружена отечная слизистая оболочка с очаговой поперечной гиперемией.

Проспективно в 14 (2,44%) случаях при гистологическом исследовании морфологическая картина соответствовала хроническому неактивному воспалению слабой степени согласно критериям Marsh I.

Проанализирована частота выявления сочетания возможной целиакии с ВЗК. На основании результатов колоноскопии и морфологического исследования диагноз ВЗК установлен у 170/5670 (2,99 %) пациентов. С целью выявления целиакии с помощью ИФА в крови также определяли АТ к глиадину IgA, IgG, anti-tTG IgA, IgG, anti-DGP IgA, IgG.

По данным ИФА, в 56/170 (32,9%) случаях выявлены повышенные уровни антител: к глиадину IgA — у 5 (8,9%) пациентов, к глиадину IgG — у 12 (21,4%), anti-tTG IgA — у 4 (7,1%), anti-tTG IgG —

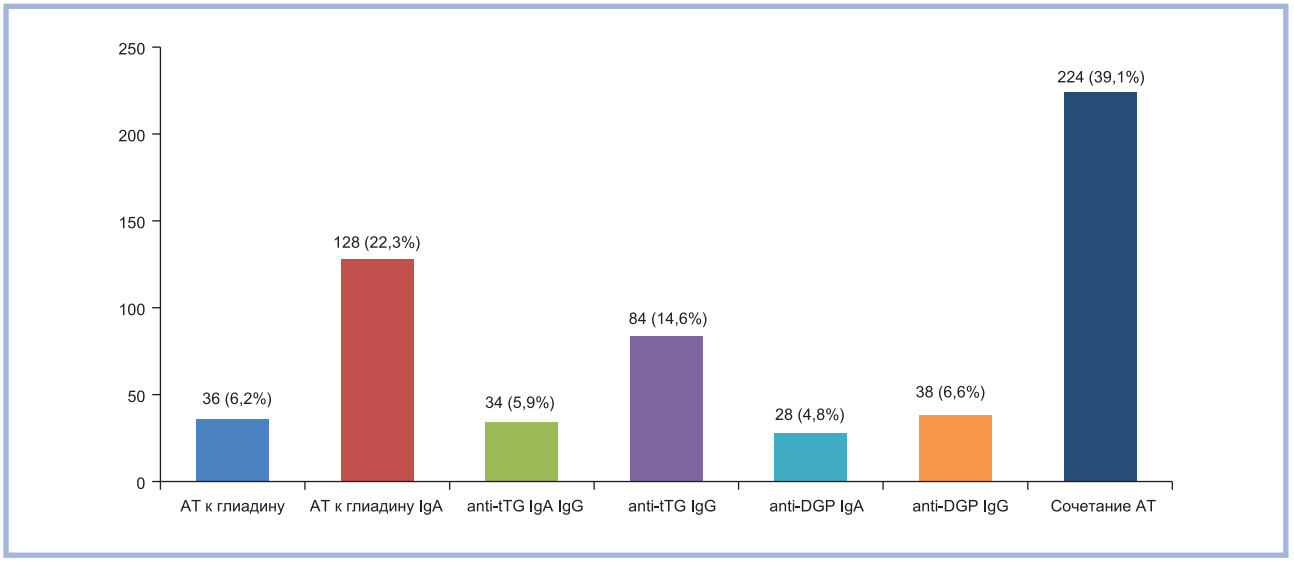


Рис. 3. **Серологическая диагностика целиакии у мужчин призывного возраста (*n*=572).**
АТ — антитела.

Fig. 3. **Serological diagnosis of celiac disease in conscription-age men (*n*=572).**

у 8 (14,2%), anti-DGP IgA — у 3 (5,3%), anti-DGP IgG — у 10 (17,8%). В 14/56 (25%) случаях зарегистрированы их сочетания.

Частота взаимосвязи различных серологических маркеров составила 32,9% у пациентов молодого возраста с ВЗК, из них 38 (67,8%) больных с язвенным колитом (ЯК) и 18 (32,1%) больных с болезнью Крона (БК). Следует отметить, что клиническая картина ВЗК у лиц данной группы отличалась выраженной активностью и большей частотой осложнений в сравнении с пациентами с ВЗК при отсутствии специфических АТ. При этом диагностически значимые anti-tTG IgG, IgA выявлены в 4 случаях (3 пациента с ЯК и 1 пациент с БК).

Обсуждение

Данное исследование проведено в несколько этапов (ретроспективно и проспективно), что позволило более детально оценить клиническую картину и наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта у молодых мужчин призывного возраста. Все пациенты комплексно обследованы.

Исследование являлось наблюдательным, проводилось в короткие сроки пребывания молодых мужчин призывного возраста в стационаре, что обусловливало трудность диагностики целиакии и установления ее вероятной связи с хроническими заболеваниями печени, ВЗК и др. Основной задачей нашей работы являлось проведение скрининга целиакии на основании выявления аутоантител, анализа клинической картины и данных инструментальных методов обследования.

Полученные нами результаты демонстрируют достаточно высокую частоту выявления различных антител (22,8%) и вероятного наличия целиакии у лиц мужского пола призывного возраста (16,3%), что позволяет в более ранние сроки назначить аглютеновую диету и уменьшить развитие возможных осложнений.

В настоящее время среди исследований, посвященных диагностике целиакии, преобладают публикации, касающиеся пациентов детского возраста и женского населения. Так, по данным P. Singh и соавт., «серологическая» распространенность целиакии в Азии составила 1,6% у 47 873 человек на основании положительных anti-tTG и/или антиэндомизиальных антител [6].

Общая распространенность целиакии с морфологическим подтверждением в Азии составила 0,5% у 43 955 человек. Распространенность у женщин была выше, чем у мужчин (0,5% по сравнению с 0,4%). Совокупная распространенность целиакии составила 0,3% в Иране, 0,5% в Турции, 0,6% в Индии и 0,7% в Израиле [6].

В нашем исследовании возможное наличие целиакии у молодых мужчин отмечено в 22,8% случаев.

По данным S. Vijgen и соавт., серопревалентность IgA tTG в общей популяции с отсутствием дефицита IgA (*n*=1136) в Бельгии составляет 1:114; комбинированная серопревалентность IgA tTG и IgA EMA — 1:284. Наряду с этим серопревалентность на основе положительных IgA tTG или DPG IgG у пациентов с дефицитом IgA и без IgA соответственно составляет 1:72 (*n*=1159) [7].

В настоящее время выделяют целый ряд заболеваний, генетически- и аутоиммунно-ассоциированных с целиакией, и основные формы.

Учитывая клиническую картину (снижение массы тела, эпизоды диареи, болевого синдрома в живо-

те), наличие целиакии у молодых мужчин призывного возраста можно было заподозрить в 2656 (46,8%) случаях. Однако нередко симптоматика у пациентов с подозрением на целиакию соответствовала диагностическим критериям синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Так, в ряде исследований установлено, что распространенность целиакии у лиц с изначально диагностированным СРК варьирует от 1% до 30% и в среднем составляет 5% [8]. Следует отметить, что в нашем исследовании данная патология выявлена в 0,3% случаев.

При повышении уровня АТ к глиадину IgG нами рассматривалось наличие синдрома нецелиакийной чувствительности к глютену (НЦЧГ), наиболее вероятно обусловленного изменением влияния микробиоты и метаболитов глютена на нейрорецепторы и наличием минимального воспаления слизистой оболочки кишечника без атрофии постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки [9].

Известно, что НЦЧГ определяется как синдром, характеризующийся различными кишечными и внекишечными симптомами после приема глютенсодержащих продуктов у лиц без целиакии или аллергии на пшеницу. Общая распространенность составляет 1—13% в различных странах, и в настоящее время нет точных диагностических биомаркеров нецелиакийной чувствительности к глютену [10].

Гипертрансаминаземия — одна из частых находок у больных целиакией. B. Hagander и соавт. впервые описали гипертрансаминаземию у 40% из 75 взрослых пациентов с нелеченой целиакией [11]. При исследовании взрослых и детей с нелеченой целиакией и симптомами мальабсорбции повышение активности АлАТ и/или АсАТ (до 5 норм) отмечено у 15—57% [12]. В нашем исследовании гипертрансаминаземия зарегистрирована в 24,1% (n=138) случаев предположительного наличия целиакии или НЦЧГ.

Прослеживается выраженная корелляция между целиакией и ВЗК. Через год после установления диагноза у пациентов с целиакией отмечен почти в 4 раза более высокий риск развития ВЗК, также у пациентов с ВЗК — в 5 раз более высокий риск развития целиакии. Показано, что ВЗК при целиакии (и наоборот) имеет отчетливую тенденцию к росту даже через 10 лет после впервые установленного диагноза. За 20 лет наблюдения у 2,5% пациентов с целиакией установлено ВЗК, а у 1,3% пациентов с ВЗК развилась целиакия [13].

По результатам общенационального когортного исследования (Швеция) в период 1969—2016 гг. сообщалось об оценке абсолютного и относительного риска более чем у 48 000 пациентов с целиакией и более чем у 83 000 пациентов с ВЗК. Пациентов сравнивали с контрольной группой общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту.

У 784 (1,6%) пациентов с целиакией также диагностирована более высокая частота ВЗК по сравнению с 1015 (0,4%) пациентами контрольной группы. При целиакии отношение рисков (ОР) для ВЗК практически одинаково как для БК (ОР 4,36), так и для ЯК (ОР 3,40). И наоборот, у 644 (0,8%) пациентов с ВЗК и у 597 (0,1%) пациентов контрольной группы диагностирована целиакия. У пациентов с ВЗК ОР для целиакии составило 5,49 [13].

В нашем исследовании проанализированы 56 пациентов с установленным диагнозом ВЗК и повышением уровня разных антител: в 14 (25%) случаях выявлено значительное увеличение уровня АТ к глиадину IgA, IgG, anti-tTG IgA, IgG, anti-DGP IgA, IgG. Следует отметить, что ВЗК у таких пациентов протекало наиболее агрессивно, с характерными осложнениями (межкишечные свищи, перианальные поражения), в некоторых случаях потребовалось проведение биологической терапии.

Значительное увеличение риска развития целиакии и ВЗК даже через 10 лет после выявления одного из заболеваний предполагает наличие этиологической связи между ними. Важную роль в этом, наиболее вероятно, играют иммунологические, генетические и экологические факторы [13]. Выявленная взаимосвязь целиакии и ВЗК должна настораживать практикующих врачей в отношении дифференциальной диагностики, особенно у пациентов без ответа на проводимую терапию одного из заболеваний или при возникновении новых нехарактерных симптомов во время лечения и мониторинга.

В частности, у соблюдающих строгую аглютеновую диету пациентов с целиакией и сохраняющейся диареей необходимо учитывать возможность развития ВЗК. И напротив, если у пациента с ВЗК проводимая консервативная терапия неэффективна, следует рассматривать целиакию в спектре дифференциально-диагностического поиска.

Кроме того, в ряде исследований имеются сообщения о повышении активности трансаминаз у некоторых больных целиакией. Данное заболевание может быть связано с тяжелыми поражениями печени — первичным билиарным холангитом (3—7%), аутоиммунным гепатитом (3—6%) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) (2—3%) [14]. При исследовании в нашей клинике только у 4 пациентов ранее установлен диагноз ПСХ, однако статистически значимого повышения уровня специфических АТ не было.

Заключение

Согласно положениям Всероссийского консенсуса [1], в обследованной когорте можно предположить наличие целиакии у 572/5670 (22,8%) мужчин призывного возраста. Клинические проявления заболе-

вания, ассоциированного с непереносимостью глютена, представлены широким спектром симптомов со стороны как пищеварительного тракта, так и других органов.

Основными жалобами пациентов с этой патологией являются абдоминальная боль, нарушения стула, сходные с таковыми при синдроме раздраженного кишечника. Наличие серологических маркеров целиакии при воспалительных заболеваниях кишечника не исключает общие этиологические факторы и патогенетические механизмы. Доказано наличие двунаправленной причинно-следственной связи целиакии с болезнью Крона, а язвенный колит только увеличивает риск развития целиакии. Однако частота, клиническая характеристика, методы терапии «перекрестного» синдрома (воспалительные заболевания кишечника + целиакия) в настоящее время еще окончательно не определены и должны быть изучены.

Всем пациентам с малосимптомным течением целиакии рекомендуется аглютеновая диета, длительное применение которой приводит к восстановлению нормального строения слизистой оболочки, улучшению всасывания микронутриентов и выздоровлению большинства больных.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Карелина А.М., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г.
Сбор и обработка материала — Карелина А.М., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г.
Статистический анализ данных — Карелина А.М.
Написание текста — Карелина А.М., Ильченко Л.Ю.
Редактирование — Карелина А.М., Ильченко Л.Ю., Петренко Н.В., Филиппов С.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution:
Study design and concept — Karelina A.M., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G.
Data collection and processing — Karelina A.M., Fedorov I.G., Totolyan G.G.
Statistical analysis — Karelina A.M.
Text writting — Karelina A.M., Ilchenko L.Yu.
Editing — Karelina A.M., Ilchenko L.Yu., Petrenko N.V., Filippov S.A.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетруашвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107.
Parfenov AI, Bykova SV, Sabel'nikova EA, Maev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Krums LM, Belmer SV, Borovik TE, Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Roslavtseva EA, Kornienko EA, Khavkin AI, Potapov AS, Revnova MO, Mukhina YuG, Shcherbakov PL, Fedorov ED, Belousova EA, Khalif IL, Khomeriki SG, Rotin DL, Vorobyeva NG, Pivnik AV, Gudkova RB, Chernin VV, Vokhmyanina NV, Pukhlikova TV, Degtyarev DA, Damulin IV, Mkrtumayn AM, Dzhulaĭ GS, Tetruashvili NK, Baranovskiĭ AIu, Nazarenko LI, Kharitonov AG, Loranskaya ID, Saifutdinov RG, Livzan MA, Abramov DA, Osipenko MF, Oreshko LV, Tkachenko EI, Sitkin SI, Efremov LI. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskij arkhiv*. 2017;89(3):94-107 (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/terarkh201789394-107

2. Антишин А.С., Полищук А.Р., Манина М.А., Тертычный А.С., Дроздова Ю.А., Эрдес С.И. Популяционное исследование распространенности целиакии среди школьников г. Москвы. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(2):13-23.
Antishin AS, Polishchuk AR, Manina MA, Tertychnyy AS, Drozdova YuA, Erdes SI. Population-based study of the prevalence of celiac disease among schoolchildren in Moscow. *Voprosy detskoj dietologii*. 2023;21(2):13-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-13-23

3. *Целиакия у детей. Клинические рекомендации*. Профессиональная ассоциация «Союз педиатров России», 2016. Ссылка активна на 20.12.24.
Tseliakiya u detej. Klinicheskie rekomendatsii. Professional'naya assotsiatsiya «Soyuz pediatrov Rossii», 2016. (In Russ.). Accessed December 20, 2024.
https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/.v1%20c%20.pdf

4. Méndez Loayza DLÁ, Arriola Spátola MA, Gonzáles de Campos AL, Montenegro Pucci C, Olano Gossweiler C. [Prevalence and characteristics of selective IgA deficiency in celiac patients]. *Revista de Gastroenterologia del Peru*. 2021;41(1):11-15.

5. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999;11(10):1185-1194.
https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019

6. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(6):1095-1101.
https://doi.org/10.1111/jgh.13270

7. Vijgen S, Alliet P, Gillis P, Declercq P, Mewis A. Seroprevalence of celiac disease in Belgian children and adolescents. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2012;75(3):325-330.

8. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Целиакия, нецелиакийная чувствительность к глютену и синдром раздраженного кишечника: трудности диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(6):113-120.
Tikhonova TA, Kozlova IV. Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome: diagnostic difficulties.

Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023;(6):113-120. (In Russ.).
https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-113-120

9. Корниенко Е.А. Нецелиакийная чувствительность к глютену. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3(139):89-98.
Kornienko EA. Nonceliac sensitivity to gluten. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;3(139):89-98. (In Russ.).
10. Гаус О.В., Ливзан М.А., Попелло Д.В. Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):66-73.
Gaus OV, Livzan MA, Popello DV. Gluten-Associated Pathology: Focusing on Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(30):66-73. (In Russ.).
11. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet*. 1977;2(8032):270-272. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90954-0
12. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22(3):833-836.
13. Celiac Disease and IBD Show Strong Bidirectional Link. Accessed December 09, 2024.
https://www.medscape.com/viewarticle/975276_print
14. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии*. М.: Анахарсис; 2007.
Parfenov AI. *Tseliakiya. Evolyutsiya predstavlenij o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoj terapii*. M.: Anakharsis; 2007. (In Russ.)

Поступила 18.09.2024
Received 18.09.2024
Принята в печать 18.12.2024
Accepted 18.12.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 63–70
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401163

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 63–70
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401163

Перспективы применения модуляторов регенерации при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки

© С.Г. ИЗМАЙЛОВ[1], Е.Е. ЛУКОЯНЫЧЕВ[1], В.В. ПАРШИКОВ[2], С.В. ДОБРОКВАШИН[3], А.Г. ИЗМАЙЛОВ[3]

[1]ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №7 Ленинского района г. Нижнего Новгорода имени Е.Л. Березова», Нижний Новгород, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Грыжи передней брюшной стенки остаются актуальной проблемой хирургии, связанной с высокой частотой послеоперационных осложнений. Одной из перспективных стратегий улучшения результатов лечения является использование модуляторов регенерации, таких как производные пиримидинового ряда. Данная статья посвящена анализу механизмов действия и клинического потенциала препаратов пиримидинового ряда, включая гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (Ксимедон), в герниопластике.

Основные положения. Производные пиримидинов, включая препарат Ксимедон, обладают широким спектром фармакологических эффектов, таких как ранозаживляющее, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие. Ксимедон демонстрирует способность снижать уровень воспалительных цитокинов и белков острой фазы, усиливать процессы пролиферации тканей и ангиогенеза, а также регулировать коллагеногенез. Клинические исследования показали, что использование препарата Ксимедон после протезирующей пластики снижает частоту осложнений, таких как серома и гематома, и улучшает процесс заживления ран.

Заключение. Модуляторы регенерации, в частности Ксимедон, перспективны для применения в хирургии грыж передней брюшной стенки благодаря их способности оптимизировать взаимодействие имплантатов с окружающими тканями. Эти препараты снижают воспалительные реакции, ускоряют процессы регенерации и повышают устойчивость тканей к инфекциям. Необходимы дальнейшие исследования для расширения показаний к их клиническому применению.

Ключевые слова: *герниопластика, сетчатые имплантаты, пиримидиновые производные, Ксимедон, регенерация тканей.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Измайлов С.Г. — https://orcid.org/0000-0001-7998-9277
Лукоянычев Е.Е. — https://orcid.org/0000-0001-6392-2692
Паршиков В.В. — https://orcid.org/0000-0003-0280-7417
Доброквашин С.В. — https://orcid.org/0000-0002-9817-9816
Измайлов А.Г. — https://orcid.org/0000-0001-9559-550X
Автор, ответственный за переписку: Измайлов А.Г. — e-mail: izmailov_alex@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Паршиков В.В., Доброквашин С.В., Измайлов А.Г. Перспективы применения модуляторов регенерации при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):63–70. https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401163

Regenerative modulators use in the surgical treatment of anterior abdominal wall hernias

© S.G. IZMAILOV[1], E.E. LUKOYANYCHEV[1], V.V. PARSHIKOV[2], S.V. DOBROKVASHIN[3], A.G. IZMAILOV[3]

[1]Berezov City Clinical Hospital No. 7, Leninsky District of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia
[2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[3]Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Hernias of the anterior abdominal wall remain a significant challenge in surgery due to the high rate of postoperative complications. One promising approach to improving patient outcomes involves the use of regeneration modulators, such as pyrimidine derivatives. This article examines the mechanisms of action and clinical potential of pyrimidine-based drugs, including hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine (xymedon), in hernioplasty.

Key points. Pyrimidine derivatives, including xymedon, offer a broad range of pharmacological effects, such as wound-healing, anti-inflammatory, and immunostimulatory properties. Xymedon has been shown to reduce levels of inflammatory cytokines and acute-phase proteins, enhance tissue proliferation and angiogenesis, and regulate collagen synthesis. Clinical studies indi-

cate that using xymedon following prosthetic hernioplasty decreases the incidence of complications (e.g., seroma and hematoma) and promotes improved wound healing.

Conclusion. Regeneration modulators, particularly xymedon, show promise in the surgical treatment of anterior abdominal wall hernias by optimizing the interaction between implants and surrounding tissues. These agents mitigate inflammatory responses, expedite regenerative processes, and enhance tissue resistance to infections. Further research is warranted to refine their clinical applications and broaden their indications.

Keywords: *hernioplasty, mesh implants, pyrimidine derivatives, xymedon, tissue regeneration.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Izmailov S.G. — https://orcid.org/0000-0001-7998-9277
Lukoyanychev E.E. — https://orcid.org/0000-0001-6392-2692
Parshikov V.V. — https://orcid.org/0000-0003-0280-7417
Dobrokvashin S.V. — https://orcid.org/0000-0002-9817-9816
Izmailov A.G. — https://orcid.org/0000-0001-9559-550X
Corresponding author: Izmailov A.G. — e-mail: izmailov_alex@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Izmailov SG, Lukoyanychev EE, Parshikov VV, Dobrokvashin SV, Izmailov AG. Regenerative modulators use in the surgical treatment of anterior abdominal wall hernias. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):63–70. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401163

Введение

В хирургии грыж передней брюшной стенки широко применяются сетчатые имплантаты [1—3], и все более остро встают проблемы минимизации нежелательных реакций, иногда сопровождающих взаимодействие имплантата с окружающими тканями [4]. Кроме того, актуальным является поиск и применение способов, в том числе медикаментозных, оптимизирующих процессы взаимодействия тканей передней брюшной стенки и имплантата [5].

Идея фармакологического усиления репаративных процессов не нова, и в практике использовались и используются различные препараты для стимуляции роста соединительной ткани в зоне локального патологического процесса, а также для оказания противовоспалительного и антиоксидантного действия. Их выраженность, как правило, невысока, что не позволяет доказательно выделить какой-либо препарат, обладающий особо выраженным действием. Известные препараты метилурацил и пентоксил, препараты пиримидиновой группы, которые используются при лечении хирургических больных, являются явно слабыми стимуляторами репарации тканей и не имеют выраженного клинического эффекта [6—8]. Наше внимание привлекли лекарственные препараты производных пиримидина по причине того, что, участвуя во многих биологических процессах, они вызывают поливалентные положительные фармакологические эффекты: ранозаживляющий, анаболический, противовоспалительный и иммуностимулирующий [9—12]. Такой широкий спектр фармакологической активности пиримидинов связывают с их структурным сходством с пиримидиновыми основаниями, нуклеозидами и нуклеотидами, играющими роль в механизмах наследственности и обмена веществ [13, 14]. В связи с сохраняющимся относительно высоким уровнем случаев неблагоприятных проявлений в зоне имплантации протезирующих устройств при пластике грыж передней брюшной стенки возникает потребность в разработке новых лекарственных препаратов, реализующих свои лечебные эффекты с учетом патофизиологических закономерностей развития той или иной формы патологии. Поиски в этом направлении привели к созданию нового препарата пиримидиновой группы — Ксимедон (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин).

В химическом отношении гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (Ксимедон) представляет собой 1-(β-оксиотил)-4,6 диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин и является одним из простых негликозидных аналогов пиримидиннуклеозидов [14, 15]. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин имеет свойства эндогенных регуляторных пептидов, характеризуется по сравнению с метилурацилом более низкой токсичностью и высокой биодоступностью при приеме *per os* [16—18]. Препарат имеет различные свойства, но в данном случае одним из основных является его регенераторное действие [6, 19, 20].

Механизм действия

Антиоксидантная активность гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина представлена мембраностабилизирующим действием, а также объясняется индуцированием активности микросомальных оксидаз печени, повышением окислительной способности митохондрий. Это проявляется снижением показателя спонтанного НСТ-теста с высоким потенциалом киллерной активности, уменьшением выброса лизосомальных ферментов из лейкоцитов в после-

операционную рану, что способствует неосложненному течению послеоперационного периода [21, 22].

Иммуностимулирующий эффект гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина доказан в экспериментах, выполненных *in vitro* и *in vivo*, подтвержден клиническими исследованиями [22, 23]. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин в хирургической практике применяется давно, поскольку, стимулируя процессы репарации тканей, ускоряет заживление трофических язв, приживление аутотрансплантатов, синтетических имплантатов в герниологии и положительно влияет на иммунные процессы [5, 15, 18, 24].

Влияние субстанции на неоколлагеногенез

При экспериментальных исследованиях по изучению влияния гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина на формирование соединительной ткани показано, что в опытной группе животных, которые получали данный препарат, на 5-е сутки после операции в линейной ране отмечалось меньшее количество грануляционной ткани по сравнению с животными контрольной группы [14, 19]. К 7-м суткам коллагеновые волокна приобретали горизонтальную ориентацию, определялись макрофаги и молодые фибробласты [6, 19, 25]. К 9-м суткам поверхность линейной раны покрывалась эпителиальным пластом с погружными выростами. Грануляционная ткань становилась волокнистоклеточной, коллагеновые волокна начинали сплетаться в пучки, рубец становился малозаметным. Морфологическое исследование доказало ускорение репаративных процессов при введении гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина, что проявляется в уменьшении разрастания грануляционной ткани и ускорении коллагеногенеза [1, 15].

По результатам сравнительного динамического исследования прочности рубца при заживлении экспериментальной кожной раны с использованием тензометрии и морфологического анализа обнаружены большая скорость заживления и более физиологичное строение рубца, а также сокращение сроков заживления в группе с применением гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина по сравнению с контролем [26—28].

При исследовании прочности и упругости рубца методом ранотензиометрии на 5-е, 7-е и 9-е сутки после операции выявлено, что напряжение разрыва в опытной группе с гидроксиэтилдиметилдигидропиримидином по сравнению с контролем было больше соответственно на 57%, 31,6% и 19,7%. На 5-е сутки после операции прочность рубца у животных, получавших гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, была значительно выше, чем у животных контрольной группы. Обращает на себя внимание то, что начиная с 7—9-х суток после нанесения разреза происходило постепенное выравнивание прочности краев раны между сопоставляемыми группами животных и на 14-е, 21-е сутки различие в напряжении разрыва рубца становилось статистически незначимым. Мы объясняем это тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин проявляет свое действие в ранние сроки заживления раны, ускоряя процессы репаративной регенерации. Проведенные гистологические исследования и изучение упругости послеоперационного рубца, величина которой находится в прямой зависимости от интенсивности коллагеногенеза [15], подтверждают положительный эффект гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина. Данные ранотензиометрии согласуются с результатами гистологических исследований [26, 27]. Таким образом, измерение напряжения рубца на разрыв является более чувствительным и достоверным показателем, так как свидетельствует о полноценности и совершенстве коллагеногенеза, а также о его равномерности по всей длине раны [28, 29].

Особенностью действия препарата гидроксиэтилдиметилдигидропирамидин является его способность регулировать коллагеногенез и сокращать фазы раневого процесса [26]. Применение препарата, кроме прочего, обладает определенным ранозаживляющим эффектом [28], что немаловажно при открытых способах герниопластики.

Влияние на процесс взаимодействия имплантатов с тканями организма

К наиболее часто встречающимся осложнениям при протезирующей пластике грыжевого дефекта сетчатым протезом относятся серома и гематома в области имплантации [30, 31]. Адекватность реакции воспаления в тканях на имплантацию протеза достигается локальной защитной ролью противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих накопление в очаге воспаления дополнительных протекторных клеток, стимулирующих фагоцитарную, бактерицидную активность этих клеток и запускающих антигенспецифический иммунный ответ [32—34]. При протезирующей герниопластике развивается воспалительная реакция парапротезных и паравульнарных тканей в ответ на хирургическое повреждение и инородное тело (имплантат) [35—38]. Вместе с этим такая реакция запускает системный воспалительный иммунный каскад, главная роль в котором отводится нарушению в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [39, 40]. Такой дисбаланс вызывает экссудативную реакцию, снижает репарацию тканей, что и приводит к появлению сером и гематом [31, 41].

Согласно данным литературы и клинических исследований, воспалительный ответ в виде повышения содержания интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и А-антитрипсина

наиболее выражен в течение первых 24 ч после операции и нормализуется только на 7-е сутки [42, 43]. Вместе с тем гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин способен оказывать наибольшее положительное влияние на раневой процесс в первые 5—7 дней [2]. Препарат снижает продукцию белков острой фазы (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-10 и усиливает процессы пролиферации клеток, тканей и ангиогенеза [5, 44].

На основании исследований высказана гипотеза, что применение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина может улучшить результаты приживления сетчатого протеза посредством регулирования асептического воспаления в ближайшем послеоперационном периоде [21, 44]. Исследования показали, что все производные пиримидина (Ксимедон, оротат калия и метилурацил) уменьшают интенсивность воспалительного процесса после применения протезирующей операции. Однако наиболее соразмерные показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) плазмы крови на 5-е сутки эксперимента в сравнении с контролем получены при воздействии данного препарата. Это сопровождалось наименьшим количеством тканевых лимфоцитов в поле зрения и предупреждало формирование тканевого отека и серозного миозита на всех этапах наблюдения [2, 42].

Проанализированы результаты лечения 101 пациента, которым выполнена пластика грыжевого дефекта передней брюшной стенки в плановом порядке стандартным сетчатым полипропиленовым имплантатом. Пластику грыжевого дефекта сетчатым полипропиленовым имплантатом выполняли любым стандартным допустимым способом в зависимости от локализации грыжи. Обследуемые группы пациентов отличались применением фармакологического сопровождения послеоперационного периода. Пациенты 1-й группы (исследуемая группа, *n*=33) дополнительного лечения не получали. Пациенты 2-й группы (группа клинического сравнения, *n*=68) с 1-го дня после операции получали гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин *per os* в дозе 0,5 г 3 раза в день перед едой в течение 5—7 сут [44].

Клиническое изучение содержания маркеров воспаления (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, СРБ) плазмы крови больных подтвердило результаты проведенного эксперимента и доказало, что препарат снижает интенсивность воспаления на 3-и и 5-е сутки после эндопротезирования передней брюшной стенки [2].

В проспективном многоцентровом исследовании установлено, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин воздействует на концентрацию в крови СРБ, цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Динамика концентрации СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10, определенная в экспериментальном и клиническом исследованиях, статистически значимо не отличается от [2, 44]. Препарат пиримидинового ряда гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин оказывает определенное действие на концентрацию СРБ и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α в острой фазе воспаления и в рамках фармакологического сопровождения плановой герниопластики передней брюшной стенки может быть ассоциирован со снижением продукции белков острой фазы, усилением процессов пролиферации клеток и тканей [43, 44].

Противовоспалительный эффект препарата представлен в исследованиях, в которых в отличие от многих лекарственных средств, угнетающих воспалительную реакцию, он оказывает регулирующее влияние на процесс. Морфологически доказано, что данный препарат препятствует большинству некробиотических процессов фазы альтерации, кроме того, этот период укорачивается [2, 6]. В первой стадии воспаления препарат оказывает защитное влияние на клеточном уровне посредством реализации мембраностабилизирующего эффекта (в том числе на мембраны лизосом лейкоцитов), антиоксидантного, адаптогенного и антибактериального эффектов [15]. Во второй фазе воспаления гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин оказывает противоотечное действие и улучшает микроциркуляцию. Показано положительное влияние препарата на тканевое сосудистое русло — ликвидация стазов, спазма артериол, пареза венул, ускорение кровотока, нормализация соотношения свертывающей и антикоагулянтной систем. Препарат стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, понижающей проницаемость сосудистой стенки. Уменьшение экссудации связано со снижением секреции гистамина, а также с изменением чувствительности адренорецепторов к катехоламинам [14, 21]. Тонус сосудов повышается, а проницаемость снижается. Период экссудации резко укорачивается. Ранняя фаза пролиферации приводит к быстрой активации коллагеногенеза, улучшению васкуляризации и ускорению эпителизации зоны шва. Все перечисленное имеет большое значение для повышения прочности ушитых ран полых органов в течение известных всем хирургам «опасных» дней послеоперационного периода [14, 21, 28].

Обсуждение и заключение

В регуляции воспаления и регенерации особое место принадлежит пиримидиновым производным, обладающим высокой способностью повышения резистентности самого организма к повреждающему агенту и инфекции. В ряду этих препаратов определенного внимания заслуживает отечественный препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин. Накопившиеся клинические данные подтверждают, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин подавляет альтеративные и экссудативные процессы с одновременным стимулированием процессов пролиферации.

Препарат проявляет заметное положительное воздействие на фагоцитоз, иммунитет, гемопоэз, синтез белков и нормализацию факторов свертывания крови. В связи с этим необходимо дальнейшее углубленное исследование механизма действия препарата, что позволит расширить показания к его клиническому использованию. На основании полученных данных экспериментальных и клинических исследований терапевтической эффективности препарата можно считать вполне обоснованным расширение круга медицинских показаний к его лечебному применению.

Нерешенной клинической проблемой остаются послеоперационные осложнения в хирургии грыж живота. Установлено, что научная проблема заключается в недостаточной эффективности традиционных способов по обеспечению благоприятных условий заживления раны с внедренным в нее эндопротезом. Имплантация инородного тела характеризуется особыми условиями выполнения операции и реакции тканей. Превалирование провоспалительного компонента и нарушение регенерации приводит к усилению инфильтрации тканей в зоне раневого дефекта, нарушению врастания протеза, ослаблению защитных механизмов организма больного. Следовательно, совершенствование исключительно операционных технологий протезирующей пластики без системного воздействия на патогенетические механизмы воспаления и регенерации не может решить проблему развития осложнений.

С применением синтетических имплантатов появился риск развития асептических раневых осложнений, таких как серома и гематома, которые в последующем затрудняют развитие раневого процесса. Анализ литературы свидетельствует, что препараты пиримидиновых производных снижают интенсивность воспалительных реакций и ускоряют регенерацию тканей в области имплантации. Однако Ксимедон в отличие от изученных препаратов ускоряет рост сосудов и отграничение имплантата, что, по данным литературы, способствует повышению сопротивляемости местных тканей к инфекции.

Действенность раскрытых в экспериментальных работах механизмов подтверждается и клиническими исследованиями. По уровню маркеров воспаления установлено уменьшение воспалительной реакции на протезирующую операцию. Снижение частоты осложнений, в том числе инфекционно-воспалительного характера, при применении препарата Ксимедон указывает, что заживление раны с имплантатом у пациентов с грыжей живота в раннем послеоперационном периоде происходило более благоприятно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Рыжова Т.С., Пахомов М.А. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;26(1):54-58.
Morozov AM, Sergeev AN, Sergeev NA, Ryzhova TS, Pakhomov MA. Diagnosis and prophylaxis of infectious complications in the surgical intervention zone. *Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii*. 2021;26(1):54-58. (In Russ.).
2. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., Леонтьев А.Е., Никольский В.О., Миронов А.А., Панюшкин А.В., Фирсова А.О. Фармакологическая регуляция реакции воспаления при имплантации сетчатого протеза в лечении пациентов с наружными грыжами живота. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(2):122-130.
Lukoyanychev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, Leont'ev AE, Nikol'skij VO, Mironov AA, Panyushkin AV, Firsova AO. Pharmacological Regulation of the Inflammatory Response under Mesh Implant Prosthetics in the Treatment of Patients with External Abdominal Hernias. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoj khirurgii*. 2022;15(2):122-130. (In Russ.).
https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-2-122-130
3. Паршиков В.В. Воспалительные осложнения протезирующей пластики брюшной стенки: диагностика, лечение и профилактика (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2019;11(3):158-178.
Parshikov VV. Inflammatory Complications of the Abdominal Wall Prosthetic Repair: Diagnostics, Treatment, and Prevention (Review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2019;11(3):158-178. (In Russ.).
https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.19
4. Ступин В.А., Джафаров Э.Т., Черняков А.В., Кротт Э., Клинге У., Ануров М.В., Поливода М.Д., Титкова С.М., Эттингер А.П. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. *Вестник РГМУ*. 2009;(5):7-10.
Stupin VA, Dzhfarov ET, Chernyakov AV, Krott E, Klinge U, Anurov MV, Polivoda MD, Titkova SM, Oettinger AP. Special features of connective tissue in patients with incisional ventral hernias. *Vestnik RGMU*. 2009;(5):7-10. (In Russ.).
5. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Миронов А.А., Измайлов А.Г., Бодров А.А., Богданов С.Н., Колчина О.С., Мельник С.А., Евсюков Д.А., Вадяева Т.В. Фармакологическая стимуляция приживления сетчатого имплантата после пластики вентральных грыж. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(1):6-11.
Lukoyanychev EE, Izmailov SG, Mironov AA, Izmailov AG, Bodrov AA, Bogdanov SN, Kolchina OS, Mel'nik SA, Evsyukov DA, Vadyaeva TV. Pharmacological stimulation of mesh implant engraftment after ventral hernia repair. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*. 2021;102(1):6-11. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/KMJ2021-6
6. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. *Ксимедон в клинической практике*. Н. Новгород: НГМА; 2001.
Izmailov SG, Izmailov GA, Aver'yanov MYU, Reznik VS. *Ksimedon v klinicheskoj praktike*. N. Novgorod: NGMA; 2001. (In Russ.).
7. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна; 2021.
Mashkovsky MD. *Lekarstvennye sredstva*. M.: Novaya volna; 2021. (In Russ.).

8. Плечева Д.В., Окроян В.П., Ибрагимов Т.Р., Галимов О.В., Ханов В.О. Улучшение репаративной регенерации в хирургии. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(3):32-38.
Plecheva DV, Okroyan VP, Ibragimov TR, Galimov OV, Khanov VO. Improvement of reparative regeneration in surgery. *Permskij meditsinskij zhurnal*. 2018;35(3):32-38. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/pmj35332-38

9. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г., Непорожнева О.В., Гарабаджиу А.В., Кочина Т.А., Воронков М.Г., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(4):3-43.
Studentsov EP, Ramsh SM, Kazurova NG, Neporozhneva OV, Garabadzhiu AV, Kochina TA, Voronkov MG, Kuznetsov VA, Krivorotov DV. Adaptogens and Related Groups of Drugs — 50 Years of Searching. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2013;11(4):3-43. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/RCF1143-43

10. Чулкина М.М., Лебедева Е.С., Пичугин А.В., Холмухамедов Э.Л., Атауллаханов Р.И. Индуктор регенерации тетрадекапептид (tekkrretvereke) активирует MAPK — киназный сигнальный путь в NIH/3T3 фибробластах. *Иммунология*. 2017;38(4):172-179.
Chulkina MM, Lebedeva ES, Pichugin AV, Kholmukhamedov EL, Atallakhanov RI. Regeneration-inducing tetradecapeptide activates mapk-kinase signaling in NIH/3T3 fibroblasts. *Immunologiya*. 2017;38(4):172-179. (In Russ.).

11. Кадыров М.А., Аширалиев Ж. Оптимальный раствор инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей. *Экономика и социум*. 2023;107(4):659-667.
Kadyrov MA, Ashiraliev Zh. Optimal solution for infusion therapy in the early postoperative period in children. *Ekonomika i sotsium*. 2023;107(4):659-667. (In Russ.).

12. Урузбаев Р.М., Силантьева Т.А., Горбач Е.Н., Бычков В.Г., Южакова Е.А. Регенеративные свойства тканей и органов, факторы ускорения репаративных процессов. *Медицинская наука и образование Урала*. 2017;18(1):171-178.
Uruzbaev RM, Silant'eva TA, Gorbach EN, Bychkov VG, Yuzhakova EA. Regenerative properties of tissues and organs, factors of improvement of regenerative processes (review). *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017;18(1):171-178. (In Russ.).

13. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12-29.
Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasenyavskaya AL, Ozerov AA, Tyurenkov IN. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhanskij meditsinskij zhurnal*. 2015;10(1):12-29. (In Russ.).

14. Измайлов А.Г. Производные пиримидинового ряда в хирургической практике. *Современная медицина*. 2018;10(2):177-182.
Izmailov AG. Derivatives of pyrimidine in surgical practice. *Sovremennaya meditsina*. 2018;10(2):177-182. (In Russ.).

15. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Шакирова Д.Х., Василькин *Д.А. Применение препарата ксимедон в хирургической практике (Практические рекомендации)*. Казань; 2017.
Dobrokvashin SV, Izmailov AG, Shakirova DKh, Vasil'kin DA. *Primenenie preparata ksimedon v khirurgicheskoj praktike (Prakticheskie rekomendatsii)*. Kazan; 2017. (In Russ.).

16. Резник В.С., Пашкуров Н.Г. Взаимодействие окси и меркаптопиримидинов с этилен и пропиленхлоргидринами. *Известия АН СССР. Серия химическая*. 1966;91:13.
Reznik VS, Pashkurov NG. Interaction of hydroxy and mercaptopyrimidines with ethylene and propylene chlorohydrins. *Izvestiya AN SSSR. Seriya khimicheskaya*. 1966;91:13. (In Russ.).

17. Власов С.В., Коваленко С.Н., Осолодченко Т.П., Леницкая Е.Б., Черных В.П. Синтез и биологическая активность 6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(6):22-25.
Vlasov SV, Kovalenko SN, Osolodchenko TP, Lenitskaya EB, Chernykh VP. Synthesis and biological activity of 6-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidines. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*. 2018;52(6):22-25. (In Russ.).
https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-6-22-25

18. Ларионов М.В. Влияние ксимедона и местной озонотерапии на клиническое течение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии декомпенсации. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2021;8(3):26-36.
Larionov MV. The effect of xymedon and local ozone therapy on the clinical course of chronic venous insufficiency of the lower extremities in the decompensation stage. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2021;8(3):26-36. (In Russ.).

19. Измайлов С.Г., Паршиков В.В. Ксимедон: настоящее и будущее. *Нижегородский медицинский журнал*. 2002;(3):81-87.
Izmailov SG, Parshikov VV. Ximedon: Present and Future. *Nizhegorodskij meditsinskij zhurnal*. 2002;(3):81-87. (In Russ.).

20. Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Измайлов А.Г. Лечебно-диагностическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Практическая медицина*. 2013;67(2):21-27.
Dobrokvashin SV, Volkov DE, Izmailov AG. Treatment and diagnostic tactics for ulcerative gastroduodenal bleeding. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;67(2):21-27. (In Russ.).

21. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Измайлов А.Г., Тимофеев Е.П., Леонтьев А.Е. *Фармакологические и оперативно-инструментальные технологии стимуляции репарации тканей в хирургии*. Н. Новгород: НГТУ им. Р.Е. Алексеева; 2024.
Izmailov SG, Lukoyanychev EE, Izmailov AG, Timofeev EP, Leont'ev AE. *Farmakologicheskie i operativno-instrumental'nye tekhnologii stimulyatsii reparatsii tkanej v khirurgii*. N. Novgorod: NGTU im. R.E. Alekseeva; 2024. (In Russ.).

22. Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А., Валеева И.Х., Гараев Р.С. Влияние производных пиримидина — ксимедона и диуцифона на биоэнергетические процессы митохондрий. *Казанский медицинский журнал*. 1996;(3):179-181.
Slabnov YuD, Valimukhametova DA, Valeeva IKh, Garaev RS. The influence of pyrimidine derivatives — xymedone and diucifon on the bioenergetic processes of mitochondria. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*. 1996;(3):179-181. (In Russ.).

23. Зинатулина Г.М., Файзуллина Е.В., Фазылов В.Х., Василькин Д.А. Особенности иммунного статуса у больных микробной экземой и рожей: метод терапевтической коррекции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(2):87-95.
Zinatulina GM, Faizullina EV, Fazylov VKh, Vasil'kin DA. Features of the immune status in patients with microbial eczema and erysipelas: a method of therapeutic correction. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016;92(2):87-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-87-95

24. Пантелеев Д.А., Мельникова Н.Б. Физико-химические, фармакологические и биологические свойства ксимедона в гидрофильных гелях и мазях для лечения гнойных ожоговых ран. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2021;8(4):26-36.
Panteleev DA, Mel'nikova NB. Physicochemical, pharmacological and biological properties of xymedon in hydrophilic gels and ointments for the treatment of purulent burn wounds. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2021;8(4):26-36. (In Russ.).

25. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Пырков В.А., Закиров Р.Ф., Давлет-Кильдеев Ш.А., Ахметзянов Р.Ф. Подбор пациентов для хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с использованием способов профилактики послеоперационных раневых осложнений. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(5):30-34.
Izmailov AG, Dobrokvashin SV, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF, Davlet-Kil'deev ShA, Akhmetzyanov RF. Patient selection for anterior abdominal wall hernias surgery with postoperative

wound complications prevention. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj meditsiny*. 2019;12(5):30-34. (In Russ.).
https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(5).30-34

26. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Применение ксимедона для стимуляции заживления и профилактики нагноений послеоперационных ран. *Хирургия*. 1991;(5):27-30.
Kochnev OS, Izmailov SG. The use of xymedon to stimulate healing and prevent suppuration of postoperative wounds. *Khirurgiya*. 1991;(5):27-30. (In Russ.).
27. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Спиридонов В.И., Панюшкин А.В., Морозова А.И., Багрянцев М.В., Емельянов В.А. Инструментально-фармакологическая комбинация в предупреждении раневой инфекции в неотложной абдоминальной хирургии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;(1):135-143.
Izmailov SG, Lukoyanychev EE, Spiridonov VI, Panyushkin AV, Morozova AI, Bagryantsev MV, Emel'yanov VA. Instrumental-pharmacological combination in the prevention of wound infection in emergency abdominal surgery. *Zabaikal'skij meditsinskij vestnik*. 2019;(1):135-143. (In Russ.).
https://doi.org/10.52485/19986173_2019_1_135
28. Измайлов С.Г., Горбунов С.М., Измайлов Г.А. Доклиническое исследование ксимедона. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999;(8):12-17.
Izmailov SG, Gorbunov SM, Izmailov GA. Preclinical study of xymedon. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 1999;(8):12-17. (In Russ.).
29. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Подушкина И.В., Гараев В.Н., Кедрин М.Ю., Горбунов С.М., Терещенко В.Ю., Резник В.С., Измайлов А.Г., Лазарев В.М., Муслинкин А.А., Эврано-ва Г.Б., Герасимова М.Х., Бодров А.А. Ускорение заживления ран под действием нового препарата пиримидинового ряда ксимедон. *Казанский медицинский журнал*. 2000;81(5):422-427.
Izmailov SG, Izmailov GA, Podushkina IV, Garaev VN, Kedrin MYu, Gorbunov SM, Tereshchenko VYu, Reznik VS, Izmailov AG, Lazarev VM, Muslinkin AA, Evranova GB, Gerasimova MKh, Bodrov AA. Acceleration of wound healing under the influence of a new pyrimidine drug xymedon. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*. 2000;81(5):422-427. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/kazmj96447
30. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Заславская М.И., Алехин А.И., Казанцев А.А. Протезирующая пластика брюшной стенки с применением легких и ультралегких синтетических и титансодержащих материалов в условиях высокой бактериальной контаминации (экспериментальное исследование). *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):64-71.
Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Zaslavskaya MI, Alekhin AI, Kazantsev AA. Prosthetic Repair of the Abdominal Wall Using Light and Ultra-Light synthetic and Titan-Containing Materials in High bacterial Contamination (Experimental study). *Sovremenny'e texnologii v medicine*. 2015;7(4):64-71. (In Russ.).
https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.08
31. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., Бодров А.А., Ротков А.И., Колошеин Н.А. Профилактическое применение ксимедона в абдоминальной хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021;14(2):152-160.
Izmailov SG, Lukoyanychev EE, Leont'ev AE, Bodrov AA, Rotkov AI, Koloshein NA. Prophylactic "Xymedon" in Abdominal Surgery. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoj khirurgii*. 2021;14(2):152-160. (In Russ.).
https://doi.org/10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160
32. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2017;402 (7):1023-1037.
https://doi.org/10.1007/s00423-017-1618-1
33. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.В. Задняя сепарационная герниопластика TAR при послеоперационных вентральных грыжах W3. *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(1):35-42.
Samartsev VA, Gavrilov VA, Parshakov AA, Kuznetsova MV. Posterior separation hernioplasty TAR in treatment for postoperative ventral hernias W3. *Permskij meditsinskij zhurnal*. 2017;34(1):35-42. (In Russ.).
34. Белоконев В.И., Пономарева Ю.В., Пушкин С.Ю., Мелентьева О.Н., Гуляев М.Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития сером после пластики грыжи передней брюшной стенки. *Новости хирургии*. 2014;22(6):665-670.
Belokonev VI, Ponomareva YuV, Pushkin SYu, Melent'eva ON, Gulyaev MG. Possible predictors and morphological aspects of seroma development after plastic surgery of anterior abdominal wall hernia. *Novosti khirurgii*. 2014;22(6):665-670. (In Russ.).
https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.6.665
35. Pochhammer J, Scholtes B, Keuler J, Müssle B, Welsch T, Schäffer M. Serum C-reactive Protein Level After Ventral Hernia Repair With Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study. *Hernia*. 2020;24(1):41-48.
https://doi.org/10.1007/s10029-018-1844-7
36. Деговцов Е.Н., Колядко П.В. Диагностика и лечение серомы после герниопластики передней брюшной стенки с использованием сетчатого импланта. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2018;(1):99-102.
Degovtsov EN, Kolyadko PV. Diagnosis and treatment of seroma after anterior abdominal wall hernia repair by using of mesh implant. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(1):99-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/hirurgia2018199-102
37. Poelman MM, Schellekens JF, Langenhorst BL, Schreurs WH. Health-related quality of life in patients treated for incisional hernia with an onlay technique. *Hernia*. 2010;14(3):237-242.
https://doi.org/10.1007/s10029-009-0619-6
38. Sahoo S, Haskins IN, Huang LC, Krpata DM, Derwin KA, Poulose BK, Rosen MJ. Early wound morbidity after open ventral hernia repair with biosynthetic or polypropylene mesh. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;225(4):472-480.
https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.07.1067
39. Canakci E, Cihan M, Altinbas A, Cebeci Z, Gultekin A, Tas N. Efficacy of ultrasound-guided Transversus Abdominis Plane (TAP) block in inguinal hernia surgery and the immunomodulatory effects of proinflammatory cytokines: prospective, randomized, placebocontrolled study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2021;71(5):538-544.
https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.005
40. Sartelli M, Coccolini F, van Ramshorst GH, Campanelli G, Mandalà V, Ansaloni L, Moore EE, Peitzman A, Velmahos G, Moore FA, Leppaniemi A, Burlew CC, Biffl W, Koike K, Kluger Yo, Fraga GP, Ordonez CA, Saverio SD, Agresta F, Sakakushev B, Gerych I, Wani I, Kelly MD, Gomes CA, Faro MP Jr, Taviloglu K, Demetrashvili Z, Lee JG, Vettoretto N, Guercioni G, Tranà C, Cui Yu, Kok KYY, Ghnnam WM, Abbas AES, Sato N, Marwah S, Rangarajan M, Offir Ben-Ishay, Adesunkanmi ARK, Segovia Lohse HA, Kenig J, Mandalà S, Patrizi A, Scibé R, Catena F. WSES guidelines for emergency repair of complicated abdominal wall hernias. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013;8(1):50.
https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-50
41. Bosanquet DC, Ansell J, Abdelrahman T, Cornish J, Harries R, Stimpson A, Davies L, Glasbey JCD, Frewer KA, Frewer NC, Russell D, Russell I, Torkington J. Systematic Review and Meta-Regression of Factors Affecting Midline Incisional Hernia Rates: Analysis of 14,618 Patients. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138745.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138745
42. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Миронов А.А., Никольский В.О., Евсюков Д.А., Емельянов В.А. Фармакологическое сопровождение периоперационного периода имплантации сетчатого полипропиленового протеза (экспериментальное исследование). *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(1):91-102.

Lukoyanychev EE, Izmajlov SG, Leontev AE, Mironov AA, Nikolskij VO, Evsjukov DA, Emelyanov VA. Pharmacological support in the perioperative period of implantation of a polypropylene mesh prosthesis (experimental study). *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2022;9(1):91-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-8

43. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., Никольский В.О., Миронов А.А., Панюшкин А.В. Возможности регулирования реакции тканей области имплантации препаратами пиримидинового ряда после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(4):83-95.
Lukoyanychev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, Nikolskij VO, Mironov AA, Panyushkin AV. Possibilities of regulating the reaction of tissues of the implantation area with pyrimidine preparations after prosthetic repair of the hernia ring in the experiment. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2022;9(4):83-95. (In Russ.).
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8

44. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., Бодров А.А., Ротков А.И., Панюшкин А.В. Возможности воздействия на системный уровень воспаления в острую фазу после протезирующей пластики брюшной стенки. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022; 17(3):53-58.
Lukoyanychev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, Bodrov AA, Rotkov AI, Panyushkin AV. Possibilities of influence on the systemic level of inflammation in the acute phase after prosthetic plastic surgery of the abdominal wall plasty. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2022;17(3):53-58. (In Russ.).
https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_3_53

Поступила 23.01.2025
Received 23.01.2025
Принята в печать 27.01.2025
Accepted 27.01.2025

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 71–90
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401171

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 71–90
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401171

Первичные нарушения синтеза желчных кислот

© Г.В. ВОЛЫНЕЦ[1, 2], А.И. ХАВКИН[3], А.С. ПОТАПОВ[4, 5], Т.А. СКВОРЦОВА[1, 2, 6], А.В. НИКИТИН[1,2,6], А.К. ГЕВОРКЯН[7]

[1]ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Россия;
[4]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[6]ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[7]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нарушения синтеза желчных кислот (ЖК) — редкие аутосомно-рецессивные заболевания, характеризующиеся мультисистемными проявлениями, включая холестаз, прогрессирующее поражение печени и нарушения всасывания жирорастворимых витаминов. Диагностика затруднена из-за неспецифичности клинических проявлений, поэтому необходим комплексный подход, включающий биохимический анализ, масс-спектрометрию и генетические исследования.

Цель обзора. Выполнить анализ современных данных о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и возможных подходах к лечению первичных нарушений синтеза желчных кислот, включая дефицит ключевых ферментов, участвующих в их метаболизме.

Основные положения. Синтез ЖК регулируется сложной системой ферментов. Мутации в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме ЖК, приводят к накоплению атипичных токсичных промежуточных продуктов. Основными клиническими признаками являются холестаз, отсутствие кожного зуда, нормальный уровень гамма-глутамилтранспептидазы и низкая концентрация ЖК в крови. Современные методы диагностики включают секвенирование нового поколения (NGS), тандемную масс-спектрометрию и гистологический анализ печени. Заместительная терапия с применением ЖК является основным методом лечения, а в тяжелых случаях рассматривается трансплантация печени.

Заключение. Ранняя диагностика первичных нарушений синтеза желчных кислот имеет ключевое значение для улучшения прогноза у пациентов. Современные молекулярные технологии позволяют выявлять редкие мутации и разрабатывать персонализированные подходы к терапии.

Ключевые слова: *нарушения синтеза желчных кислот, холестаз, дети, желчные кислоты, диагностика.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Волынец Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Хавкин А.И. — https://orcid.org/0000-0001-7308-7280
Потапов А.С. — https://orcid.org/0000-0003-4905-2373
Скворцова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Никитин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Геворкян А.К. — https://orcid.org/0000-0002-2731-1349
Автор, ответственный за переписку: Волынец Г.В. — e-mail: volynec_g@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Геворкян А.К. Первичные нарушения синтеза желчных кислот. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):71–90. https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401171

Primary bile acid synthesis disorders

© G.V. VOLYNETS[1, 2], A.I. KHAVKIN[3], A.S. POTAPOV[4, 5], T.A. SKVORTSOVA[1, 2, 6], A.V. NIKITIN[1, 2, 6], A.K. GEVORGYAN[7]

[1]Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Research and Clinical Institute of Childhood, Mytishchi, Russia;
[4]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;
[5]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[6]Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[7]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Primary bile acid synthesis disorders (BASDs) are rare autosomal recessive diseases characterized by multisystem manifestations, including cholestasis, progressive liver damage, and impaired absorption of fat-soluble vitamins. Diagnosis is challenging due to nonspecific clinical features, requiring a comprehensive approach that includes biochemical analysis, mass spectrometry, and genetic testing.

Objective. To review current data on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment approaches for primary disorders of BASDs, including deficiencies of key enzymes involved in their metabolism.

Key points. BASDs synthesis is regulated by a complex enzymatic system, where mutations lead to the accumulation of toxic intermediate metabolites. Key clinical signs include cholestasis, absence of pruritus, normal gamma-glutamyl transpeptidase levels, and low serum bile acids concentrations. Modern diagnostic methods include next-generation sequencing (NGS), tandem mass spectrometry, and liver histology. Bile acid replacement therapy is the primary treatment, while liver transplantation is considered in severe cases.

Conclusion. Early diagnosis of primary BASDs is crucial for improving patient outcomes. Advances in molecular technologies facilitate the identification of rare mutations and the development of personalized treatment strategies.

Keywords: *bile acid synthesis disorders, cholestasis, children, bile acids, diagnosis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Volynets G.V. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Khavkin A.I. — https://orcid.org/0000-0001-7308-7280
Potapov A.S. — https://orcid.org/0000-0003-4905-2373
Skvortsova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Nikitin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Gevorgyan A.K. — https://orcid.org/0000-0002-2731-1349
Corresponding Author: Volynets G.V. — e-mail: volynec_g@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Volynets GV, Khavkin AI, Potapov AS, Skvortsova TA, Nikitin AV, Gevorkyan AK. Primary bile acid synthesis disorders. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):71–90. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401171

Введение

Желчные кислоты (ЖК) являются важными стероидными молекулами, которые синтезируются в печени из холестерина и играют ключевую роль в метаболизме питательных веществ и энергетическом обмене [1]. Известно, что ЖК регулируют гомеостаз глюкозы и липидов, а также расход энергии посредством активации рецепторов ЖК в печени, кишечнике и периферических тканях. Нарушения регуляции гомеостаза ЖК в результате мутаций генов, отвечающих за их синтез и транспорт, а также диеты с высоким содержанием жиров/холестерина связаны с холестатическими заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени [2]. Доказано наличие тесной взаимосвязи между метаболизмом ЖК и метаболическим синдромом.

Синтез ЖК составляет основную часть метаболизма холестерина, когда нерастворимый холестерин преобразуется в водорастворимые молекулы — ЖК, которые, в свою очередь, способствуют усвоению пищевых липидов и необходимых питательных веществ в кишечнике.

Нарушения синтеза ЖК являются редкими аутосомно-рецессивными заболеваниями, на долю которых приходится 1—2% случаев неонатального холестаза [3, 4]. Наиболее характерными признаками являются отсутствие кожного зуда, нормальная активность сывороточной гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и нормальная или низкая концентрация общих ЖК в сыворотке крови, в то время как конкретный диагноз основывается на исследовании уровня ЖК в моче методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) и подтверждается секвенированием генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме ЖК [3—5].

Диагностика врожденных нарушений синтеза первичных ЖК остается сложной, особенно при дифференциальной диагностике неонатального холестаза. У некоторых пациентов, несмотря на отсутствие зуда в дебюте заболевания, в дальнейшем появляется изнурительный кожный зуд. Гистологическое исследование ткани печени обычно показывает выраженный внутриклеточный холестаз и гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов [6]. Выявленные нарушения синтеза ЖК необходимо дифференцировать с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (ПСВПХ) 1-го и 2-го типа, который обычно проявляется в первые несколько месяцев жизни и сопровождается холестатической желтухой и кожным зудом, высоким уровнем в сыворотке крови ЖК и трансаминаз, нормальным, как и при нарушении синтеза ЖК, уровнем ГГТП [6—11]. Массивная гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, а также экстрамедуллярный гемопоэз не характерны для ПСВПХ.

Пути синтеза желчных кислот

Основные пути биосинтеза ЖК — классический и альтернативный [12] **(рисунок)**.

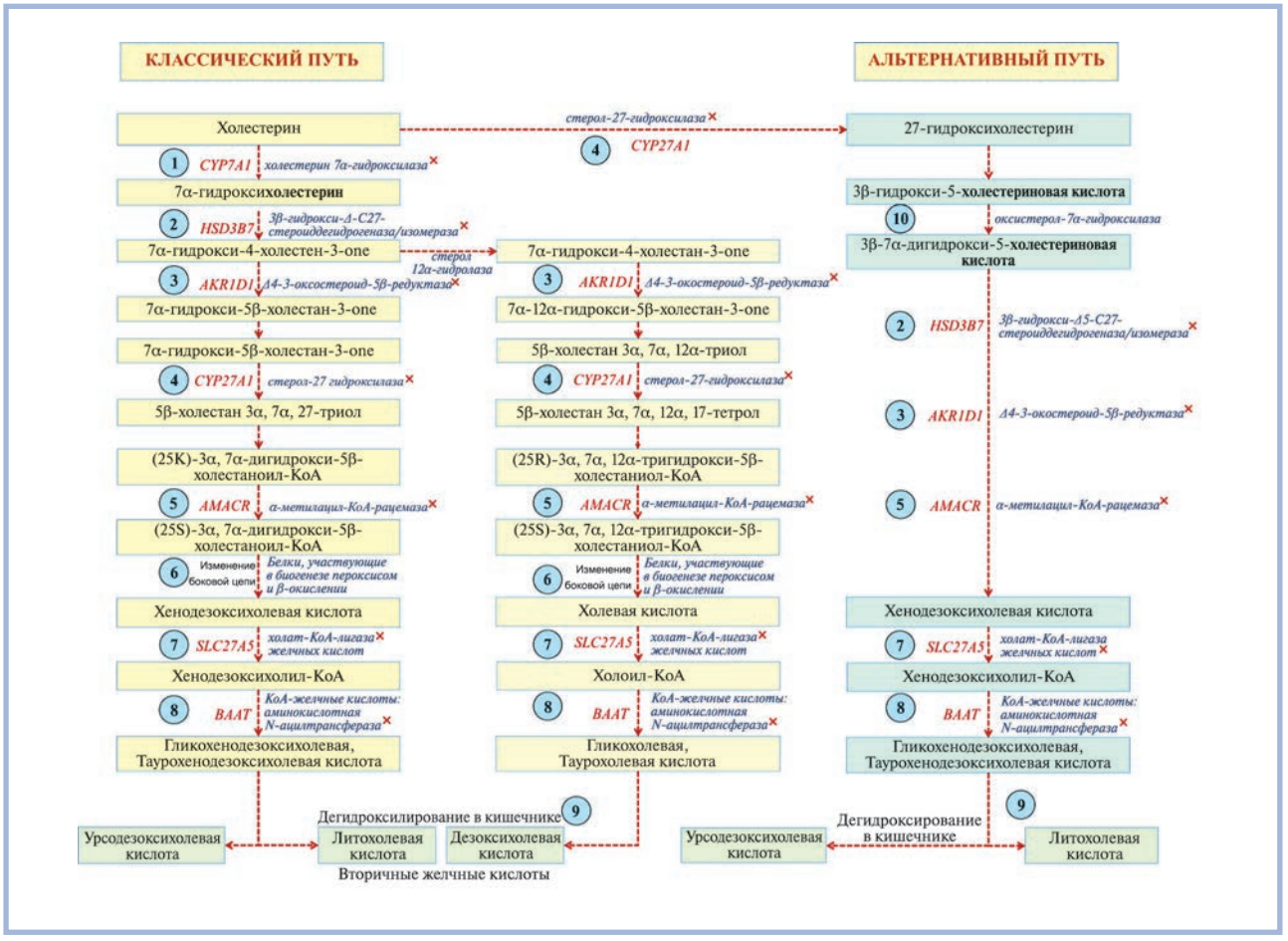


Схема классического и альтернативного пути синтеза желчных кислот.
Красным шрифтом указаны гены, кодирующие продукцию ферментов.
× — известные дефекты фермента.

Schematic representation of the classical and alternative pathways of bile acid synthesis.
Genes encoding enzyme production are marked in red.
× — known enzyme defects.

Основной путь метаболизма ЖК у взрослых — классический (нейтральный) путь, который инициируется ферментом холестерин-7α-гидроксилазой, являющейся микросомальной оксидазой и членом семейства ферментов цитохрома Р450, кодируется геном *CYP7A1*.

Синтез проходит несколько ступеней, которые начинаются с превращения холестерина в 7α-гидроксихолестерин → 7α-дигидрокси-4-холестен-3-one, а затем, в зависимости от того, какая первичная ЖК образуется — холевая (ХК) или хенодезоксихолевая (ХДХК), происходят превращения соответственно либо в 7α-12α-дигидрокси-4-холестен-3-one → 7α-12α-дигидрокси-5β-холестан-3-one → 5β-холестан 3α,7α,12α-триол → 5β-холестан 3α,7α,12α,27-тетрол → (25R)-3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холестаноил-КоА → (25S)-3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холестаноил-КоА → ХК с последующим амидированием с глицитом или таурином, либо в 7α-дигидрокси-5β-холестан-3-one → 5β-холестан 3α,7α-диол → 5β-холестан 3α,7α,12α,27-триол → (25R)-3α,7α-дигидрокси-5β-холестаноил-КоА → 5β- (25S)-3α,7α-дигидрокси-5β-холестаноил-КоА → ХДХК также с последующим амидированием с глицитом или таурином.

Альтернативный (кислотный) путь инициируется ферментом стерол-27-гидроксилазой, кодируемым геном *CYP27A1*, и через несколько ступеней синтеза, которые начинаются с превращения холестерина в 27-гидроксихолестерин → 3β-гидрокси-5-холестеновая кислота → 3β-7α-дигидрокси-5-холестеновая кислота, продуцируется первичная ХДХК **(см. рисунок)**.

Считается, что нейтральный путь является основным путем синтеза ЖК у взрослых, но на первом году жизни кислотный путь, вероятно, более важен.

Нейтральный путь синтеза ЖК ограничен печенью, но ранние этапы альтернативного пути могут происходить в других органах.

Каждая ступень превращения холестерина в первичные ЖК происходит под влиянием того или иного фермента, которые кодируются определенными генами и продуцируются в пероксисомах гепатоцитов.

Пероксисома — это органелла, ограниченная одной мембраной, содержащая сотни различных ферментов, которые катализируют различные метаболические процессы, и не содержащая ДНК и рибосомы [13].

Баланс двух путей синтеза ЖК важен для получения достаточного объема их совокупного пула и правильной их композиции.

В печени человека ХК (≈40%) и ХДХК (≈40%) составляют большинство первичных ЖК. Кроме того, первичные ЖК в печени для повышения растворимости и регулирования pH конъюгируются с таурином или глицином в соотношении 3:1, что, учитывая бóльшую гидрофобность таурина, чем глицина, приводит к общей гидрофобности пула первичных ЖК [14].

В печени ЖК секретируются в желчные протоки. Их транспортировка из мембраны канальцев гепатоцитов в желчь осуществляется активным транспортом с помощью насоса для экспорта солей ЖК (BSEP) и белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2) [2, 6, 12]. Затем ЖК накапливаются в желчном пузыре. Холецистокинин, вырабатываемый при приеме пищи, вызывает сокращение желчного пузыря и высвобождение желчи в просвет кишечника, где происходит эмульгирование и всасывание питательных веществ.

Попадая в кишечник с желчью, конъюгированные с глицином или таурином первичные ЖК преобразуются во вторичные путем модификаций, включая удаление, окисление или эпимеризацию ядерных гидроксильных групп. Удаление гидроксильных групп из ХК и ХДХК с образованием вторичных дезоксихолевой кислоты (ДХК) и литохолевой кислоты (ЛХК) катализируется анаэробными бактериями в подвздошной и ободочной кишках соответственно. У человека бактериальная 7β-гидроксистероиддегидрогеназа (7β-HSDH) катализирует превращение небольшого количества ХДХК в урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в качестве вторичной желчной кислоты [3—5, 12]. В подвздошной кишке восстанавливается около 95% ЖК. Утраченные ЖК восполняются за счет их синтеза *de novo* в печени.

В просвете кишечника ЖК реабсорбируются апикальным натрийзависимым переносчиком ЖК (apical sodium-dependent bile acid transporter — ASBT) [15], который экспрессируется на просветной стороне энтероцитов подвздошной кишки. Гетеротримерный переносчик органических растворенных веществ (Organic solute transporter — OSTa/β), экспрессируемый на базолатеральной мембране энтероцитов, играет важную роль в поступлении ЖК в портальный кровоток, а затем в печень [16]. Наконец, полипептид, транспортирующий натрий/таурохолат (sodium taurocholate cotransporting polypeptide — NTCP), и полипептид, транспортирующий органические анионы (organo anion transporter polipeptid — OATP), поглощает ЖК в гепатоцитах [17].

Этот процесс — высокоэффективная энтерогепатическая циркуляция ЖК.

Врожденные нарушения в синтезе первичных желчных кислот

Врожденные нарушения в синтезе первичных ЖК из холестерина в настоящее время представляют собой особую категорию метаболических заболеваний печени. Это редкие наследственные заболевания обмена веществ, вызванные дефектами ряда ферментов в сложном многоступенчатом процессе синтеза ЖК. Большинство из них являются аутосомно-рецессивными генетическими заболеваниями. Нарушения синтеза ЖК можно в целом классифицировать как первичные и вторичные. Первичные нарушения синтеза ЖК включают врожденные дефициты ферментов, участвующих в химических реакциях (катализаторов), необходимых для синтеза двух основных первичных ЖК — ХК и ХДХК. Вторичные нарушения синтеза ЖК включают в себя расстройства, затрагивающие транспорт ЖК, такие как ПСВПХ, синдром Смита—Лемли—Опица, при котором нарушается доставка холестерина в организм, и расстройства спектра Цельвегера, классифицируемые как пероксисомальные заболевания, но также вовлеченные в процесс синтеза ЖК [3].

Дефицит холестерин-7α-гидроксилазы (включая одну из форм наследственной спастической параплегии)

Дефицит холестерин-7α-гидроксилазы, вызванный мутациями в гене *CYP7B1*, также известен как врожденный дефект синтеза ЖК 3-го типа (congenital bile acid synthesis defect type 3 — CBASD3 congenital bile acid synthesis defect type 2) и характеризуется неонатальным холестазом и мальабсорбцией жирорастворимых витаминов. Дефицит холестерин-7α-гидролазы приводит к накоплению гепатотоксичной 3β-гидрокси-5-холестеновой кислоты и снижению уровня основных ЖК — основной движущей силы желчеотделения, что в совокупности приводит к прогрессирующему холестазу, интерпретируемому как неонатальный холестаз [18].

Дефицит холестерин-7α-гидроксилазы впервые описан в 1998 г. K.D.R. Setchell и соавт. [18]. Первые два зарегистрированных случая дефицита холестерин-7α-гидроксилазы сопровождались холестатической желтухой в течение первых шести месяцев жизни [18, 19]. Обследование выявило увеличение печени, а в одном случае — и селезенки. Исследования функционального состояния пече-

ни показали повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), но нормальный уровень ГГТП. При гистологическом исследовании биоптатов печени определялся цирроз. В первом описанном случае протромбиновое время было увеличено на 41 с (снизившись только до 19 с после парентерального введения витамина К). На фоне лечения с применением УДХК функциональное состояние печени ухудшилось. При лечении холевой кислотой (15 мг на 1 кг массы тела в сутки) клинического улучшения не наблюдалось, но уровень билирубина и трансаминаз в сыворотке крови немного повысился. Ребенку потребовалась трансплантация печени, но, к сожалению, он умер после операции [18]. Во втором случае протромбиновое время при поступлении было нормальным. Ребенку назначали УДХК (15 мг на 1 кг массы тела в сутки), но показатели функции печени не улучшились, и он был направлен на трансплантацию печени. Однако после перенесенной инфекции функция печени ухудшилась и младенец умер в возрасте 11 мес [19]. Анализ мочи методом ТМС с бомбардировкой быстрыми атомами (fast atom bombardment mass spectrometry — FAB-MS) показал, что основными пиками были m/z 453 и 510, это соответствует 3-сульфату 3β-гидрокси-5-холеновой кислоты и ее конъюгату с глицином. Анализ ЖК сыворотки крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии (gas chromatography-mass spectrometry — GC-MS) после сольволиза и гидролиза показал, что основными ЖК сыворотки крови являются 3β-гидрокси-5-холеновая кислота и 3β-гидрокси-5-холестеновая кислота. Анализ содержания оксистеролов в сыворотке крови показал очень высокие концентрации 27-гидроксихолестерина. Оба этих пациента с дефицитом оксистерол-7α-гидроксилазы, сопровождавшимся холестазом в младенчестве, имели гомозиготные нонсенс-мутации в гене *CYP7B1*, кодирующем оксистерол-7α-гидроксилазу. Первый пациент был гомозиготным по мутации R388X, второй был гомозиготным по мутации R112X. При обсуждении второго случая сделан вывод, что предпочтительным методом лечения является трансплантация печени, поскольку медикаментозное лечение с применением УДХК или первичное лечение с применением ЖК «неизменно приводило к неудаче».

После этого зарегистрировано еще 6 случаев дефицит холестерин-7α-гидроксилазы [19—23]. Описан случай в Великобритании, когда ребенок родился у родителей пакистанского происхождения и в возрасте 3 нед у него появилась желтуха (в основном неконъюгированный билирубин), а затем, через 3—4 мес, развились раздражительность и нарушение свертываемости крови (увеличение протромбинового времени), низкий уровень альбумина и эпизоды гипогликемии [24]. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. При биохимическом исследовании крови определялся повышенный уровень билирубина (130 мкмоль/л), АлАТ 60—70 ед/л и нормальный уровень ГГТП. На фоне лечения УДХК его состояние медленно ухудшалось. Анализ мочи, проведенный с помощью ТМС с ионизацией электрораспылением (electrospray ionization tandem mass spectrometry — ESI-MS/MC) до начала терапии с применением ЖК, показал, что основными пиками были m/z 480 (конъюгированная с таурином 3β-гидрокси-5-холеновая кислота) и m/z 453 (сульфатированная 3β-гидрокси-5-холестеновая кислота). Анализ сыворотки крови методом ТМС показал повышенные концентрации 3β-гидрокси-5-холеновой кислоты, 3β-гидрокси-5-холестеновой кислоты и 27-гидроксихолестерина.

После лечения хенодезоксихолевой кислотой состояние ребенка улучшилось в течение 2—3 дней. Гистологическое исследование биоптата печени (биопсия проведена через неделю после начала лечения ХДХК) выявило гигантоклеточный гепатит, выраженный фиброз (вероятно, цирроз печени) и микро- и макровезикулярный стеатоз. При последующем наблюдении в возрасте 16 мес (на фоне лечения ХДХК в дозе 11 мг на 1 кг массы тела в сутки) его рост и вес были между 50-м и 75-м центилями, клиническое состояние было нормальным, а показатели функционального состояния печени близки к норме.

У большинства пациентов с дефектом гена *CYP7B1*, у которых в младенчестве были выявлены заболевания печени, в раннем возрасте развивается печеночная недостаточность. Однако сообщалось о хорошем эффекте лечения у пациентов, получавших ХДХК [20, 21].

В раннем детском возрасте дефицит холестерин-7α-гидроксилазы может сопровождаться хронической диареей и катарактой или задержкой/регрессом развития. В более позднем детском возрасте дефицит холестерин-7α-гидроксилазы может сопровождаться ксантоматами сухожилий, трудностями в обучении (низкий IQ) или психическими заболеваниями. Во взрослой жизни дефицит холестерин-7α-гидроксилазы может проявляться спастическим парапарезом, снижением IQ или явным слабоумием, атаксией и/или дизартрией, судорогами или периферической нейропатией. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) могут наблюдаться диффузное замедление и/или пароксизмальные выделения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) часто показывает супратенториальную и/или инфратенториальную атрофию и более специфические поражения паренхимы, которые можно увидеть в перивентрикулярном белом веществе, бледном шаре/внутренней капсуле, церебральных ножках, зубчатом ядре и белом веществе мозжечка. Описан вариант неврологической картины — спинальный ксантоматоз — с преимущественно спастическим парапарезом с признаками поражения в переднем отделе позвоночника и измене-

ниями на МРТ в боковых и задних отделах спинного мозга [25—31].

Кроме фатального прогрессирования внутрипеченочного холестаза у детей дефицит холестерин-7α-гидроксилазы, кодируемой геном *CYP7B1*, связан с наследственной спастической параплегией (hereditary spastic paraplegia — HSP) 5-го типа, которая проявляется как неврологическое заболевание в более позднем детском или в взрослом возрасте и также может быть связана с мутациями в гене *CYP7B1* [31—36]. Дополнительная информация о возможных последствиях дефицита оксистерол-7α-гидроксилазы получена в результате картографического исследования HSP [36]. Наследственные спастические параплегии (OMIM 182601) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией верхних мотонейронов, приводящей к слабости и спастичности нижних конечностей. Это может происходить само по себе («чистая» HSP) или сопровождаться дополнительными симптомами, такими как задержка развития, мозжечковая атаксия, оптическая нейропатия, периферическая нейропатия и истончение мозолистого тела, определяемое при МРТ.

Проведен генетический анализ сцепления «чистой» HSP, показавший, что ответственный генный дефект был локализован на хромосоме 8q12.3 [36]. Анализ последовательности генов в этой области показал, что пораженные пациенты были гомозиготны по миссенс-мутациям S363F, F216S, R417H и G57R в гене *CYP7B1*. Это позволило заключить, что нарушение, влияющее на превращение холестерина в ЖК по пути, который включает холестерин-7α-гидроксилазу, может вызвать дегенерацию верхних двигательных нейронов.

Последующая работа показала, что рецессивные мутации в гене *CYP7B1* могут быть обнаружены в случаях HSP, которые не встречались у потомков кровнородственных родителей. Случайный пациент с HSP, а также с атрофией зрительного нерва был носителем гомозиготной нонсенс-мутации. Общая гетерозиготность наблюдалась в рецессивной семье с клинически чистым фенотипом HSP. Гетерозиготная миссенс-мутация наблюдалась в небольшой доминантной семье. Обнаружена значимая связь известного кодирующего полиморфизма с мозжечковыми симптомами, осложняющими первичный фенотип HSP [37].

Описано поражение белого вещества мозга у пациентов с мутациями в гене *CYP7B1* [38, 39]. Так, МРТ мозга в режиме Flair может показывать распространенную гиперинтенсивность белого вещества, например в передних или задних перивентрикулярных областях и в средних и верхних ножках мозжечка. Могут быть множественные небольшие гиперинтенсивные области, асимметрично охватывающие белое вещество полуовального центра, а МРТ позвоночника может показать диффузное истончение спинного мозга. Описаны документально подтвержденные мутации гена *CYP7B1* как в чистых, так и в сложных формах HSP 5-го типа [40].

Ген *CYP7B1*, кодирующий фермент холестерин-7α-гидроксилазу, длиной 202,6 кб расположен на хромосоме 8q21.3 и содержит 6 экзонов и 5 интронов. Корреляции между фенотипом и генотипом дефицита *CYP7B1* четко не установлены [41—43]. Поскольку описано очень небольшое количество пациентов с этим заболеванием, знания о естественном его течении ограниченны. Исследования также показывают, что фенотип дефекта гена *CYP7B1* сильно варьирует даже у братьев и сестер. Показано, что у девочки был холестаз в раннем возрасте, в то время как у ее брата с такими же мутациями в гене *CYP7B1* развились типичные клинические признаки наследственной спастической параплегии 5-го типа (spastic paraplegia type 5 — SPG5), но без заболевания печени.

Таким образом, представляется, что нет очевидной корреляции между фенотипом и генотипом при мутациях в гене *CYP7B1*. Предполагается, что различные проявления нарушений гена *CYP7B1* могут быть вызваны накоплением различных субстратов *CYP7B1* в организме, что приводит к различным клиническим проявлениям [44].

Описано 8 случаев лечения дефицита холестерин-7α-гидроксилазы. У всех детей наблюдалась длительная желтуха и/или гепатоспленомегалия в период от 6 дней до 5 мес после рождения. У всех младенцев был повышен уровень конъюгированного билирубина и трансаминаз, но уровень ГГТП был нормальным. У всех пациентов был плохой ответ на терапию УДХК, включая одного пациента, который умер от печеночной недостаточности в возрасте 11 мес [26], и 2 пациентов, которым проведена трансплантация печени в возрасте 4 мес [21] и 8 мес [22]. Остальных пациентов лечили другими препаратами после того, как был установлен диагноз дефицита оксистерол-7α-гидроксилазы. Это свидетельствовало о том, что УДХК не оказывает явного влияния на клиническое течение заболевания отчасти потому, что она не ингибирует синтез ЖК и выработка атипичных ЖК не ослабевает.

Два других пациента с дефицитом оксистерол-7α-гидроксилазы полностью выздоровели после заместительной терапии хенодезоксихолевой кислотой. Один пациент начал принимать хенодезоксихолевую кислоту (15 мг на 1 кг массы тела в сутки) в возрасте 4,5 мес, и функциональные показатели печени нормализовались к 7 мес [20]. Другой пациент начал принимать хенодезоксихолевую кислоту (15 мг на 1 кг массы тела в сутки) в возрасте 3 мес, и холестаз купировался к 5 мес [19]. Сообщалось об одном неудачном случае лечения у пациента, который начал принимать хенодезоксихолевую кислоту (9 мг на 1 кг массы тела в сутки) в возрасте 4 мес, а затем перенес трансплантацию печени в возрасте 1 года [19].

Только один пациент получал лечение холевой кислотой (около 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) в течение 49 дней начиная с 11-недельного возраста, но затем перенес трансплантацию трупной печени в возрасте 4,5 мес из-за прогрессирования заболевания [18]. Трудно с уверенностью сказать, что холевая кислота не полезна пациентам с дефицитом холестерин-7α-гидроксилазы.

Считается, что единственным выбором для пациентов с дефицитом холестерин-7α-гидроксилазы, которые не выздоравливают после медикаментозного лечения, является трансплантация печени [23]. Однако осложнения операции, инфекция, реакция «трансплантат против хозяина», побочные эффекты длительного применения иммунодепрессантов влияют на прогноз. Из четырех пациентов с дефицитом холестерин-7α-гидроксилазы, перенесших трансплантацию печени [18, 19, 21, 22], двое умерли от осложнений: один — от диссеминированного лимфопролиферативного заболевания, связанного с вирусом Эпштейна—Барр, на 20-й день после операции [18], другой — от перфорации кишечника и сепсиса на 17-й день после операции [19]. Однако у пары братьев и сестер со сложными гетерозиготными мутациями в гене *CYP7B1* (c.333_334delTC и c.806delA) в анамнезе была длительная неонатальная желтуха, а во взрослом возрасте диагностирована HSP 5-го типа [45]. Таким образом, младенец с дефицитом холестерин-7α-гидроксилазы, который выживает после терапии хенодезоксихолевой кислотой, может позже заболеть HSP 5-го типа. Эффективной терапевтической стратегии для улучшения неврологических расстройств у пациентов с HSP 5-го типа нет.

Сообщалось, что лечение хенодезоксихолевой кислотой при HSP 5-го типа приводит к увеличению содержания ХДХК, ЛХК и УДХК в сыворотке крови и снижению содержания ХК и ДХК, но необходимы долгосрочные исследования, чтобы сделать выводы относительно ее эффективности. Показано, что у 15-летнего мальчика с HSP 5-го типа, который лечился хенодезоксихолевой кислотой всего 2 мес, уровень вторичных ЖК в моче был близок к норме, но неврологические симптомы прогрессировали, что указывает на то, что хенодезоксихолевая кислота, по крайней мере в краткосрочной перспективе, при этом фенотипе заболевания неэффективна [45].

Основываясь на описанных случаях наблюдения, можно заключить, что содержание ЖК в моче и клинические проявления при мутациях в гене *CYP7B1* сильно различаются даже в пределах одной семьи. Хенодезоксихолевая кислота может быть подходящим методом лечения этого патологического состояния, когда оно проявляется как заболевание печени, и это поможет избежать необходимости в трансплантации печени.

Холевая кислота успешно применяется при лечении холестатических заболеваний печени, но нет информации о ее эффективности при неврологических заболеваниях.

Дефицит стерол-27-гидроксилазы (церебротендинозный ксантоматоз)

В 1995 г. P.T. Clayton и соавт. описали первого младенца с гигантоклеточным гепатитом при церебротендинозном ксантоматозе (ЦТК), у которого лечение ХДХК и ХК привело к разрешению гепатита в возрасте 12 лет [46]. До настоящего времени неонатальная холестатическая желтуха в ходе ЦТК зарегистрирована у 14 пациентов, у большинства из них она проявлялась как самостоятельное заболевание [47]. Однако у 5 из 12 пациентов зарегистрирован фатальный неонатальный холестаз.

Развитие ЦТК (CTX; #213700) вызвано мутациями в гене *CYP27A1*, что приводит к нарушению активности фермента стерол 27-гидроксилазы (EC 1.14.15.15) с последующим снижением образования ХК и отсутствием продукции ХДХК [48—50]. Наблюдается повышенное отложение холестерина и холестанола в тканях по всему телу, включая мозг (белое вещество), хрусталик и сухожилия [49]. Клинические признаки включают преждевременную двустороннюю катаракту, трудноизлечимую диарею, сухожильные ксантомы и прогрессирующую неврологическую дисфункцию [48—50].

Сообщалось о 14 пациентах с дефицитом стерол-27-гидроксилазы, у которых наблюдался неонатальный холестаз. Следует отметить, что в некоторых из описанных случаев подробная клиническая картина отсутствовала [47].

В самой большой когорте из 8 младенцев с ЦТК, у которых наблюдался тяжелый холестаз, 4 умерли от печеночной недостаточности в возрасте 8 мес, 7 мес, 9 мес и 5 мес; у 3 других пациентов желтуха разрешилась спонтанно. Авторы предположили, что ЦТК, проявляющийся как неонатальный холестаз, может иметь относительно неблагоприятный прогноз. Один ребенок перенес трансплантацию печени в возрасте 8 мес с хорошим результатом при обследовании через 17 мес [51]. Сообщалось о втором ребенке, который перенес трансплантацию печени [52]. Этому пациенту не потребовалась более длительная терапия хенодезоксихолевой кислотой. После трансплантации не только восстановилась функция печени, но и скорректировался метаболизм холестанола. Это свидетельствует о том, что после трансплантация печени исправляется метаболический дефект, но это не рекомендуемая терапевтическая стратегия для ЦТК, поскольку существует эффективная и безопасная терапия этого состояния.

В раннем детстве ЦТК при дефиците стерол-27-гидроксилазы может сопровождаться холестатическим заболеванием печени, которое способно приве-

сти к летальному исходу [53]. Однако описаны случаи спонтанного купирования этого процесса (у пациента, у которого впоследствии обнаруживается неврологическое заболевание) или на фоне терапии препаратами ЖК [46, 54].

У детей раннего возраста ЦТК может сопровождаться хронической диареей и катарактой или задержкой/регрессом развития [22]. В более позднем детском возрасте дефицит стерол-27-гидроксилазы может сопровождаться ксантоматами сухожилий, трудностями в обучении (низким IQ) или психическими заболеваниями. Во взрослой жизни ЦТК может проявляться спастическим парапарезом, снижением IQ или явным слабоумием, атаксией и/или дизартрией, судорогами или периферической нейропатией [26]. На ЭЭГ могут наблюдаться диффузные замедления и/или пароксизмальные разряды. МРТ-сканирование часто показывает супратенториальную и/или инфратенториальную атрофию и более специфические паренхиматозные поражения, которые можно увидеть в перивентрикулярном белом веществе, бледном шаре/внутренней капсуле, ножках мозга, зубчатом ядре и белом веществе мозжечка [25]. Описан вариант неврологической картины — спинальный ксантоматоз — с преимущественно спастическим парапарезом с симптомами поражения задних столбов и изменениями на МРТ в боковых и дорсальных отделах спинного мозга [31].

Проблемы, наблюдаемые за пределами ЦНС во взрослой жизни, включают ксантоматы (обычно поражающие сухожилия, такие как ахиллово сухожилие), преждевременный атеросклероз, который может привести к инфаркту миокарда между 4-м и 6-м десятилетиями, и остеопороз, приводящий к патологическим переломам.

Наиболее распространенной гистопатологической находкой, зарегистрированной у пациентов с ЦТК и холестатическим заболеванием печени в результате дефицита стерол-27-гидроксилазы, была гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Поэтому у пациентов с неонатальным холестазом, особенно при наличии гигантоклеточного гепатита при гистологическим исследовании, целесообразно исключить ЦТК. В случае длительно сохраняющегося внутрипеченочного холестаза с низким уровнем ГГТП показано исследование глюкоронидов желчных спиртов методом ТМС. Для диагностики ЦТК целесообразно исследование профиля ЖК сыворотки и мочи. Однако результаты исследования зависят от метода, типа образца и подготовки к исследованию, а также от опыта лаборатории, проводящей тест [4].

Лабораторные исследования в большинстве случаев показывают повышение уровня холестанола в сыворотке крови, но диагностику дефицита стерол-27-гидроксилазы легче всего осуществлять с помощью исследования мочи методом ТМС с электрораспылительной ионизацией, при которой обнаруживается массивная экскреция глюкоронидов желчных спиртов (m/z 611, 627 и 643).

Полезный диагностический инструмент представляют собой молекулярно-биологические методы исследования, особенно когда данные ТМС бывают неубедительными, например в раннем неонатальном периоде или если пациент лечился препаратами ЖК до проведения исследования [51, 54].

Диагностировать ЦТК и другие генетически детерминированные нарушения синтеза ЖК позволяет секвенирование нового поколения (next-generation sequencing — NGS) [55].

Дефицит стерол-27-гидроксилазы (ЦТК) — заболевание, вызывающее деменцию, и его лечение не только останавливает прогрессирование, но и фактически приводит к улучшению интеллектуальных функций. Показано, что лечение взрослых хенодезоксихолевой кислотой в дозе 750 мг/день приводило к снижению уровня холестанола в сыворотке крови, устранению деменции, улучшению ориентации, повышению IQ и повышению силы и независимости. Удивительно, но при МРТ-сканировании не наблюдалось явного улучшения результатов, также не было явного улучшения состояния остеопороза [56].

Ранняя диагностика остается решающей, поскольку раннее и долгосрочное лечение ХДХК улучшает неврологический статус и даже может обратить вспять прогрессирование заболевания [57—59]. Показано, что пациент с ЦТК, которому начато лечение хенодезоксихолевой кислотой в возрасте 4 мес в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в сутки, через 1 год находился в хорошем клиническом состоянии с нормальными результатами функционального состояния печени. Однако у 1 пациента, который получал ХДХК в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, зарегистрирован гепатотоксический эффект [47], хотя у других пациентов эта доза была эффективной и безопасной [60]. Сообщалось о пациенте, которому начато лечение хенодезоксихолевой кислотой в возрасте 8 мес с начальной дозы 10 мг на 1 кг массы тела в сутки, увеличенной до 15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Пациент наблюдался в течение 13 лет и хорошо переносил терапию [61].

Контролировать эффективность лечения легче всего, измеряя экскрецию глюкуронидов желчных спиртов, экскреция которых значительно снижается на фоне лечения препаратами ХДХК, в то время как этого не наблюдалось при лечении урсодезоксихолевой кислотой [62].

Холевая кислота успешно использовалась при лечении холестатического заболевания печени, но нет информации о ее эффективности при неврологических проявлениях заболеваний.

Трудно объяснить, почему холевая кислота в одном случае не была эффективной при лечении, а хенодезоксихолевая кислота доказала свою эффективность. Возможно, что ХДХК подавляет стерол-

27-гидроксилазу, первый этап альтернативного (кислотного) пути синтеза ЖК, что приводит к снижению образования атипичных 3β-гидрокси-5-холестеновых кислот, нивелируя их повреждающее влияние на печень и способствуя выделению желчи. Это подтверждается данными о снижении концентрации основной атипичной желчной кислоты в моче у этих пациентов и восстановлении ее уровня при несоблюдении режима лечения у детей старшего возраста.

Дефицит 3β-гидроксистероид-Δ5-С27-стероиддегидрогеназы

Дефицит 3β-гидроксистероид-Δ5-С27-стероиддегидрогеназы (далее — дефицит 3β-дегидрогеназы) представляет собой аутосомно-рецессивное нарушение синтеза ЖК, вызванное биаллельными патогенными вариантами в гене *HSD3B7*, расположенном на хромосоме 16p [4].

У пациентов могут наблюдаться различные клинические проявления, но в основном неонатальный холестаз [4, 63]. Установлено, что дефицит 3β-дегидрогеназы является причиной 0,6% случаев неонатального холестаза [4] и наиболее распространенным из всех зарегистрированных нарушений синтеза ЖК, на долю которых приходится около 2% случаев необъяснимого холестаза [3, 4]. Характерными признаками являются неонатальная сопряженная гипербилирубинемия (61%), рахит (44%), включая гипокальциемическую тетанию и судороги (6%), гепатомегалия (39%), кожный зуд (17%), стеаторея и задержка роста (17%) [64]. У некоторых пациентов наблюдается позднее начало хронического заболевания печени или дефицит жирорастворимых витаминов. Исследования функционального состояния печени показывают повышение уровня сывороточного конъюгированного билирубина и трансаминаз, но нормальный уровень ГГТП [4].

У пациентов с дефицитом 3β-дегидрогеназы первичные ЖК не синтезируются, а вместо этого происходит накопление аномальных гепатотоксичных 3β-гидрокси-Δ5-ЖК, что приводит к холестазу, который часто прогрессирует с развитием в последующем печеночной недостаточности. Основной путь выведения этих атипичных ЖК — с мочой. При этом распространенность поражения почек при дефиците 3β-дегидрогеназы при нормальных биохимических показателях, характеризующих функцию почек, составляет 28,6%, а наиболее частым поражением были кисты почек, которые описаны у нескольких пациентов, но причинно-следственная связь не подтверждена [65]. Исследования на животных показывают, что высокие концентрации аномальных ЖК могут быть токсичными для почечных канальцев и вызывать поражения почек [66]. Влияние именно дефицита 3β-дегидрогеназы с накоплением атипичных 3β-гидрокси-Δ5-ЖК на развитие заболеваний почек является гипотезой. Однако показано, что поражения почек возникали в основном у детей старшего возраста и что они разрешались при подавлении синтеза аномальных ЖК введением первичных ЖК или после трансплантации печени, что устраняет выработку аномальных 3β-гидрокси-Δ5-ЖК. Эти данные позволяют предположить, что в основе патологии почек, по-видимому, лежит накопление с течением времени 3β-гидрокси-5-ЖК.

Исследования жирорастворимых витаминов выявляют низкий уровень 25-OH витамина D в сыворотке крови в 56% случаев. При этом также часто обнаруживается низкий уровень витаминов A и E. Может наблюдаться увеличение протромбинового времени вследствие дефицита витамина K. Гистологическое исследование ткани печени показывает гигантоклеточные изменения и разобщенность гепатоцитов в большинстве случаев с признаками холестаза и прогрессирующего фиброза.

Большинство пациентов с дефицитом 3β-дегидрогеназы имеют холаноидный профиль мочи, в котором все основные компоненты сульфатированы, — основными пиками (при анализе ионов от m/z 350 до 700) являются сульфаты 3β,7α-дигидрокси-5-холановой кислоты (m/z 469), 3β,7α,12α-тригидрокси-5-холановой кислоты (m/z 485) и их глициновые конъюгаты (m/z 526 и 542 соответственно). Однако у некоторых пациентов 3 из 5 основных ЖК в моче не сульфатированы. В порядке распространенности: глицин-конъюгированная (m/z 462) и неконъюгированная (m/z 405) 3β,7α,12α-тригидрокси-5-холановая кислота и глицин-конъюгированная 3β,7α-дигидрокси-5-холановая кислота (m/z 446). Это может отражать различную активность пути сульфатирования у разных людей, страдающих дефицитом 3β-дегидрогеназы. Однако необходимо соблюдать осторожность в интерпретации полученных данных. В зависимости от условий в источнике масс-спектрометра масс-спектрометрия с электроионизацией может производить двухзарядные ионы, так что сульфатированная 3β,7α-дигидрокси-5-холановая кислота в моче может отображаться в спектре как m/z 234 вместо 469, а ее глициновый конъюгат — как m/z 263 вместо m/z 526 [67]. Это обусловливает необходимость использования наилучших параметров настройки масс-спектрометрии для определения истинной картины метаболитов в моче при этом заболевании.

Диагноз дефицита 3β-дегидрогеназы основывается не только на генетическом анализе, но и на определенных особенностях профиля ЖК в моче в сочетании с клиническими данными и биохимическим исследованием функционального состояния печени. Обнаруживается повышенный уровень атипичных ЖК в моче и низкий уровень общего билирубина в сыворотке крови (измеренный после отмены

терапии УДХК) [68]. Генотип не является хорошим предиктором фенотипа или клинического течения заболевания. Подчеркивается значительная распространенность поражений почек при дефиците 3β-дегидрогеназы и то, что эти поражения могут быть устранены с помощью терапии первичными ЖК. Целенаправленное обследование почек, включая биохимический анализ сыворотки крови, УЗИ почек и общий анализ мочи, должно быть включено в стандартное обследование детей с дефицитом 3β-дегидрогеназы.

Окончательный диагноз дефицита 3β-дегидрогеназы ставится путем выявления повышенных уровней атипичных 3β-гидрокси-Δ5-ЖК в моче и подтверждается генетическим анализом вариантов мутаций гена *HSD3B7* [4, 69].

Из-за отсутствия масс-спектрометрического анализа мочи для установления биохимического диагноза в некоторых регионах мира чаще используется панельное секвенирование или секвенирование всего экзома. Это привело к тому, что молекулярный анализ играет все большую роль в раннем установлении диагноза. Однако интерпретация клинического значения генетических вариантов остается значительным препятствием [69—71]. Лежащие в основе патогенные варианты часто классифицируются как варианты неопределенной значимости (variants of uncertain significance — VUS) из-за недостатка данных, что может привести к недооценке этого излечимого заболевания.

Дефицит 3β-дегидрогеназы чрезвычайно хорошо поддается заместительной терапии с применением ЖК. При условии, что на момент установления диагноза поражение печени не было значительным, можно ожидать нормализации показателей функциональных проб печени, улучшения результатов при гистологическом исследовании ткани печени, коррекции нарушения всасывания жирорастворимых витаминов и улучшения физикальных данных ребенка (таких как рост, вес). Этого удается достичь при применении только ХДХК, ХДХК в сочетании с ХК, УДХК в сочетании с ХДХК и только ХК [72, 73]. Лечение может контролироваться исследованием подавления экскреции с мочой аномальных ЖК.

Показано, что терапия с применением ХК или ХДХК эффективна и позволяет спасти жизнь [5, 74]. При отсутствии лечения заболевание печени, связанное с дефицитом 3β-дегидрогеназы, может привести к печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

Исчерпывающая информация о клинических и генетических особенностях дефицита 3β-дегидрогеназы ограничена тем фактом, что во всем мире зарегистрировано <100 случаев этого редкого заболевания, следовательно, данных о генотип-фенотипических ассоциациях недостаточно [5, 68, 72, 74—76].

Дефицит Δ4-3-оксостероидной 5β-редуктазы («дефицит 5β-редуктазы»)

В 2003 г. описаны пациенты с мутациями в гене *AKR1D1* (*SRD5B1*), кодирующем Δ4-3-оксостероидную 5β-редуктазу [77]. Этот NADPH-зависимый фермент, который впервые был выделен в 1967 г., необходим для образования промежуточного продукта 7α-12α-дигидрокси-4-холестен-3-one на пути синтеза основных первичных ЖК — ХК и ХДХК. Когда активность фермента 5β-редуктазы недостаточна или снижена, печень синтезирует целый спектр атипичных сильно холестатических и гепатотоксичных аномальных 3-оксо-Δ4-ЖК, которые вызывают заболевание печени [69, 78] с нарушением оттока желчи, что приводит к холестазу. Поскольку ЖК необходимы для мицеллярного растворения липидов, довольно часто возникает дефицит жиров и жирорастворимых витаминов. Однако такой профиль экскреции ЖК может возникать как вторичное явление у детей с тяжелыми нарушениями функции печени из-за целого ряда заболеваний — от инфекции гепатита В до тирозинемии.

Дефицит Δ4-3-оксостероидной 5β-редуктазы (далее — дефицит 5β-редуктазы) — врожденный дефект синтеза ЖК 2-го типа (congenital bile acid synthesis defect type 2 — CBAS2), который является вторым из наиболее распространенных нарушений синтеза ЖК. В отличие от более часто диагностируемого дефицита 3β-гидрокси-Δ5-C27-стероидной оксидоредуктазы (hydroxy-Δ5-C27-steroid oxidoreductase — HSD3B7), который часто приводит к более позднему развитию хронического холестаза [67], дефицит 5β-редуктазы, как правило, диагностируется в раннем детстве и проявляется как особенно тяжелый и быстро прогрессирующий холестаз [4].

После описания K.D. Setchell и соавт. первичного дефекта фермента у детей [18] появился ряд сообщений о пациентах с заболеваниями печени, у которых наблюдался повышенный уровень аномальных Δ4-3-оксо-ЖК [73, 78]. Но было неясно, связано ли это с первичным генетическим дефектом или является вторичным состоянием по отношению к снижению активности ферментов из-за потери синтетической функции печени, что происходит в терминальной стадии заболевания печени. Кроме того, аномальные Δ4-3-оксо-ЖК обычно обнаруживаются в моче всех здоровых новорожденных [79, 80] из-за незрелости синтеза и транспорта ЖК в период физиологического холестаза, который является естественным явлением в этот период жизни. Эти атипичные ЖК обычно со временем исчезают, поэтому при отсутствии генетического тестирования для дифференциальной диагностики первичного и вторичного дефицита 5β-редуктазы важен повторный анализ мочи. Сообщалось о повышенных уровнях аномальных Δ4-3-оксо-ЖК у пациентов с неонатальным гемохроматозом и тирозинемией [81—84]. Однако когда

аномальные ЖК возникают в результате вторичного дефекта, они обычно сопровождаются присутствием первичных ЖК, в то время как при первичном дефиците 5β-редуктазы вследствие мутаций в гене *AKR1D1* первичные ЖК отсутствуют, но содержание 5β-восстановленных метаболитов, аллохолевой и аллохенодезоксихолевой кислот, бывает повышенным, что используется для дифференцирования первичного и вторичного дефектов 5β-редуктазы.

Дефицит 5β-редуктазы впервые обнаружен с помощью ТМС с ионизацией методом бомбардировки быстрыми атомами FAB-MS, метод основан на выявлении повышенных концентраций 3-оксо-Δ4-ЖК в моче, сопровождающихся недостатком нормальных первичных конъюгатов ЖК. После клонирования гена *AKR1D1* в настоящее время генетический анализ является клинически полезным инструментом для подтверждения диагноза, основанного на выявленных мутациях в гене *AKR1D1* [83].

В отличие от дефицита 3β-дегидрогеназы, кодируемой геном *HSD3B7*, часто диагностируемого как причина развития хронического холестаза у детей более старшего возраста и даже у некоторых взрослых [85], дефицит 5β-редуктазы обычно диагностируется в раннем возрасте. Ранняя диагностика этих дефектов имеет решающее значение, поскольку связанные с ними заболевания печени могут быть опасными для жизни, но поддаются лечению с помощью заместительной терапии первичными ЖК [73, 77, 86].

Первоначальное описание дефицита 5β-редуктазы как причины холестаза появилось на 6 лет раньше, чем клонирование и экспрессия кДНК для *AKR1D1* [87], поэтому генетическое подтверждение было невозможно. Теперь, если дополнить анализ рассеянного склероза генетическим анализом гена *AKR1D1* (и наоборот), можно установить точный диагноз, выявив специфические генные мутации для этого аутосомно-рецессивного заболевания.

Учитывая быстрое развитие печеночной недостаточности при дефекте гена *AKR1D1*, решающее значение имеет ранняя диагностика. В немногих проведенных исследованиях показано, что лечение первичными ЖК было чрезвычайно эффективным у пациентов с дефицитом 5β-редуктазы [74, 77, 88]. Первичные ЖК подавляют экспрессию холестерин-7α-гидроксилазы, подавляя синтез ЖК посредством ингибирования обратной связи, что приводит к снижению выработки атипичных Δ4-3-оксо-ЖК, в то же время дополнительно стимулируя отток желчи, зависящий от ЖК. У ряда пациентов с дефицитом 5β-редуктазы проводилось лечение сочетанием ХК и ХДХК [77, 89]. Однако у некоторых детей раннего возраста ХДХК может оказывать слабительное действие и приводить к диарее. Кроме того, в ходе национального совместного исследования по изучению желчных камней отмечено повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, когда ХДХК оценивали на предмет растворения холестериновых камней в желчном пузыре [90]. По этим причинам предпочтение отдано монотерапии холевой кислотой, и Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2015 г. одобрило холевую кислоту для лечения нарушений синтеза ЖК, включая дефицит 5β-редуктазы, с учетом очень ограниченного числа случаев из-за редкости заболевания [73]. Таким образом, все пациенты, за редким исключением, получали ХДХК, несмотря на несколько сообщений, указывающих на то, что ХДХК не следует рекомендовать пациентам с дефицитом 5β-редуктазы.

Холевая кислота была одобрена FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения нарушений синтеза ЖК, но данные о ее эффективности у пациентов с дефицитом 5β-редуктазы очень ограниченны [73, 77]. В то же время этот препарат в настоящее время недоступен многим пациентам из-за его высокой цены.

Показаны клинические и биохимические реакции на терапию другой первичной желчной кислотой — хенодезоксихолевой кислотой у 12 пациентов, у которых на основании генетических и масс-спектрометрических данных диагностирован дефицит 5β-редуктазы. Сообщалось о хорошей эффективности терапии с применением ХДХК при этом нарушении синтеза ЖК и об отсутствии эффекта при использовании УДХК [90].

Описано использование УДХК у 9 пациентов с дефицитом 5β-редуктазы до установления диагноза, и у всех, кроме одного, лечение было прекращено. У одной пациентки, несмотря на нормализацию биохимических показателей функционального состояния печени на фоне лечения УДХК, уровень аномальных ЖК в моче со временем повышался. Таким образом, УДХК может быть полезной при кратковременном ее использовании, но не рекомендуется для длительной терапии [90].

Ранняя диагностика дефицита 5β-редуктазы с помощью биохимических и генетических тестов имеет решающее значение, поскольку это нарушение синтеза ЖК проявляется как особенно тяжелое и быстро прогрессирующее холестатическое заболевание с летальным исходом. Лечение препаратами ХДХК, несмотря на более ранние сообщения, предостерегающие от их применения [74, 86], эффективно у пациентов с дефицитом 5β-редуктазы при условии оптимизации дозы у отдельных пациентов. Не рекомендуется применять УДХК в качестве длительного лечения, поскольку она не способна подавлять выработку атипичных гепатотоксичных ЖК и не улучшает клинические результаты у этих пациентов [90].

Дефицит α-метилацил-КоА-рацемазы

Дефицит фермента альфа-метилацил-КоА-рацемазы (alpha methylacyl-CoA racemase — AMACR), ко-

торый кодируется геном *AMACR* и ингибирует окисление боковой цепи холестерина, является очень редким аутосомно-рецессивным заболеванием — во всем мире зарегистрировано всего 18 случаев, в том числе 13 случаев у взрослых [91—94]. О 3 из 13 пациентов сообщили S. Ferdinandusse и соавт. в 2000 г. [91]. У 2 пациентов в детстве не было симптомов, и у них с возрастом развилась периферическая нейропатия. У одного из этих пациентов был пигментный ретинит. У третьего пациента в возрасте 18 мес появились симптомы, которые соответствовали болезни Ниманна—Пика типа С. У всех трех пациентов наблюдалось полное отсутствие активности фермента AMACR в культивируемых фибробластах. Впоследствии выявлены две мутации в гене *AMACR*, которые присутствовали у всех трех пациентов.

Позже K.D. Setchell и соавт. выявили и описали еще двух пациентов с дефицитом AMACR [93]. Первым был 2-недельный младенец с умеренным холестазом, коагулопатией и дефицитом жирорастворимых витаминов. Гистологическое исследование биоптата печени ребенка выявило гигантоклеточную трансформацию, умеренный внутридольковый холестаз, рассеянно некротизированные гепатоциты и участки с многоядерными гепатоцитами. Электронная микроскопия показала небольшое количество пероксидов, причем те, которые были идентифицированы, описаны как аномально мелкие и слабо плеоморфные. У этого пациента подтверждена миссенс-мутация в гене *AMACR*, и исследования фибробластов также подтвердили дефицит AMACR [92]. Лечение холевой кислотой (15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и прием жирорастворимых витаминов привели к нормализации уровня печеночных ферментов у ребенка. Интересно, что у младенца был брат, который умер в возрасте 5,5 мес из-за внутричерепного кровоизлияния, вызванного дефицитом витамина К, и который стал донором для трансплантации печени. У реципиента печени позже был подтвержден дефицит AMACR на основании содержания аномальных ЖК и повышенного уровня пристановой кислоты в моче. Реципиент трансплантата печени — второй из двух других пациентов, которые получают терапию ЖК перорально [93].

Фермент AMACR необходим для рацемизации тригидроксихолестановой и пристановой кислот в их стереоизомеры. Превращение в эти стереоизомеры необходимо для последующей стадии пероксисомального β-окисления ЖК [92]. Дефицит AMACR приводит к накоплению пристановой кислоты в сыворотке крови и промежуточных продуктов образования ЖК — дигидроксихолестановой и тригидроксихолестановой кислот. Следовательно, дефицит AMACR влияет на пути синтеза как желчных, так и жирных кислот [92].

Дефицит AMACR характеризуется повышенными уровнями промежуточных продуктов С27-желчной кислоты, пристановой кислоты и умеренным повышением уровня фитановой кислоты. Заболевание может дебютировать как во взрослом, так и в неонатальном периоде. Клинический спектр варьирует от печеночных изменений и дефицита витамина К в неонатальном и детском периодах до неврологических проявлений во взрослом возрасте. Сообщаемые неврологические признаки включают рецидивирующую энцефалопатию, судороги, мозжечковые симптомы и тремор. У этих пациентов часто сообщалось также о ретинопатии [92]. Тем не менее точный клинический спектр остается неизвестным из-за редкости этого заболевания.

Дефицит AMACR у взрослых сопровождается дизартрией, атаксией [95], повышенным уровнем пристановой кислоты и изменениями на МРТ головного мозга с гиперинтенсивными сигналами в таламусе, мосту, базальных ганглиях и церебральных артериях и ножках мозга [96, 97], могут быть судороги и эпизоды энцефалопатии [91, 92].

Описан случай дефицита AMACR у женщины [92], которая родилась от некровных европеоидных родителей. В семейном анамнезе — у матери в старости была неустойчивая походка. В более раннем возрасте симптоматики заболеваний не отмечалось, за исключением гипертонии, которую лечили рамиприлом 5 мг в день. В возрасте 27 лет у женщины появились тремор рук и трудности с координацией. К 35 годам у нее возникли трудности с захватом мяча, а в 40 лет у развился дисбаланс походки. Эти симптомы постепенно усиливались, что привело к неразборчивому почерку, выскальзыванию вещей из рук и проблемам с концентрацией внимания. В 48 лет у пациентки появились непроизвольные движения головы и дизартрия. На момент обследования, в возрасте 56 лет, женщина не могла выполнять повседневные действия из-за страха упасть и жаловалась на дисфагию. Неврологическое обследование выявило саккадические движения во всех направлениях, дизартрию и дистонию гортани с дрожанием голоса. У нее были легкая форма дистонии шеи и тремор головы по типу «нет-нет». Походка была спастически-атаксической, и женщина не могла выполнять тандемную ходьбу. Нейропсихологическое обследование выявило когнитивные нарушения с оценкой по Монреальской когнитивной шкале 21 из 30. По шкале рейтинга атаксии оценка составила 12,5 из 40, а моторная часть шкалы оценки спастической кривошеи Западного Торонто показала 15 из 35. При МРТ мозга выявлена двусторонняя гиперинтенсивность белого вещества в таламусах, внутренней капсуле и височных областях. Электромиография и нейрография были в норме. При выполнении ЭЭГ выявлены субклинические ритмичные электрографические разряды без типичных эпилептических всплесков. Вызванные моторные потенциалы выявили повышенную задержку центральной нервной проводимости в обеих руках.

Зрительные и соматосенсорные потенциалы большеберцовой кости были без особенностей. Анализы спинномозговой жидкости на олигоклональные группы, маркеры деменции, белок 14-3-3 и боррелиоз были отрицательными. Генетический анализ показал отрицательный результат на болезнь Фабри, частые спиноцеребеллярные атаксии и болезнь Краббе. Лабораторный анализ крови показал повышение уровня нейронспецифической енолазы (38,5 мкг/л; норма <12,5 мкг/л), незначительное повышение уровня фитановой кислоты (5,1 мг/л; норма <5 мг/л), заметное повышение уровня пристановой кислоты (195,39 мкмоль/л; норма <2 мкмоль/л) и повышение общего количества ЖК (17,4 мкмоль/л; норма <7,9 мкмоль/л). Экзомное секвенирование выявило сложные гетерозиготные миссенс-варианты в гене *AMACR* (ENST00000335606.11), включая патогенный вариант c.154T>C, p.Ser52Pro и ранее не зарегистрированный вариант c.149A>G, p.Lys50Arg. На основании генетических результатов и лабораторных данных (повышение уровней пристановой кислоты и ЖК) диагностирован дефицит α-метилацил-КоА-рацемазы.

Дефицит AMACR следует учитывать при дифференциальной диагностике мозжечковой атаксии, особенно при судорогах или рецидивирующих эпизодах энцефалопатии. Лабораторные исследования обычно выявляют повышенное содержание пристановой кислоты и снижение соотношения фитановой и пристановой кислот [91].

Лечение заключается в снижении потребления фитановой кислоты путем ограничения потребления жиров жвачных животных и молочных продуктов. Однако его эффективность у пациентов с дефицитом AMACR является спорной [92, 98].

Дефекты амидирования

В результате синтеза первичных ЖК образуются сложные эфиры ХДХК и ХК. Конъюгация первичных ЖК с аминокислотами глицином или таурином (амидирование) с образованием солей ЖК является последним этапом их синтеза в клетках печени перед поступлением в билиарный тракт и желчный пузырь, а затем в кишечник.

В амидировании ЖК участвуют два фермента — холат-КоА-лигаза ЖК (bile acid-CoA ligase — BACL) и СоА ЖК: аминокислотная N-ацилтрансфераза (bile acid CoA: aminoacid N-acyltransferase — BAAT). Первую стадию конъюгации ЖК с аминокислотами катализирует мембраносвязанный фермент BACL, который преобразует ХДХК и ХК в их эфиры — хенодезоксихолоил-КоА и холоил-КоА, кодируется геном *SLC27A5*. Преобразует хенодезоксихолоил-КоА и холоил-КоА в конъюгаты глицина и таурина ХК и ХДХК фермент BAAT, который кодируется геном *BAAT* [99—101].

У детей с дефектами амидирования ЖК неконъюгированные ЖК не могут преобразовываться в конъюгированные (соли ЖК). Соли ЖК в желчевыводящих путях и в просвете тонкой кишки существуют в основном в виде глициновых или тауриновых конъюгатов. Амидирование снижает константу диссоциации (pKa) ЖК, что делает их более растворимыми в воде и способными выполнять свою физиологическую функцию эмульгирования жиров в кишечнике.

Во время энтерогепатической циркуляции конъюгированные желчные кислоты деконъюгируются с помощью кишечной микробиоты и поступают в портальное кровообращение. Для повторного конъюгирования в печени также требуются ферменты BACL и BAAT [64].

Хорошо известно, что ошибки в синтезе или транспорте ЖК могут привести к внутрипеченочному холестазу [64, 102]. Ошибки в амидировании могут вызывать обычный холестаз, сопровождающийся желтухой, но также могут вызывать и безжелтушный холестаз, проявляющийся нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, задержкой роста и кожным зудом. Неконъюгированные ЖК могут обратно диффундировать из просвета канальцев в гепатоциты и в пространство Диссе («холегепатическое шунтирование»), препятствуя секреторной эффективности, а избыток ЖК в гепатоцитах может вызвать их повреждение [103].

Дефицит холат-КоА-лигазы

Теоретически дефекты конъюгации ЖК должны проявляться не желтухой, а стеатореей, последствиями нарушения всасывания жирорастворимых витаминов и, возможно, диареей с выделением ЖК [104]. Это частично подтверждено в 1995 г. у 14-летнего мальчика, а затем у мальчика и девочки, родившихся от кровнородственных родителей из Саудовской Аравии. У девочки на момент установления диагноза не было симптомов заболевания, но оба мальчика в младенчестве страдали желтухой. Генетическая основа заболевания у этих пациентов не выявлена. Снижение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов объяснялось неэффективностью детергентов не только неконъюгированных ЖК, но также сульфатов и глюкуронидов ЖК (которые эти пациенты могли синтезировать). Липиды, не диспергированные в мицеллы, вероятно, плохо усваивались [4].

Описан случай дефекта амидирования у первого ребенка родителей пакистанского происхождения, который родился на сроке беременности 27 нед и нуждался в длительном парентеральном питании [99]. У девочки развилась сопутствующая гипербилирубинемия, которая сохранялась до 12-месячного возраста. Биопсия печени выявила фиброз, соединяющий портальные тракты между собой. В период между

12 мес и 18 мес жизни функциональные показатели печени нормализовались, и в возрасте 4 лет она чувствует себя хорошо. У одного из братьев и сестер, родившихся в положенный срок, заболевание протекало бессимптомно. Анализ содержания холаноидов в моче, исследованных с помощью ТМС, показал, что основные уровни холаноидов были аналогичны тем, которые наблюдались при дефиците BAAT, при этом основной пик приходился на неконъюгированную ХК (m/z 407). Анализ ЖК в сыворотке крови с ферментативной деконъюгацией и без нее показал, что ЖК в основном были неконъюгированными. Секвенирование гена *BAAT* не выявило мутаций, но секвенирование гена *SLC27A5*, кодирующего холат-КоА-лигазу ЖК, выявило гомозиготные мутации в остатке гистидина, который является высококонсервативным у всех видов, — H338Y. Это первая описанная мутация в гене *SLC27A5* у пациента с дефектом амидирования. Учитывая тот факт, что у пострадавшего брата или сестры нет симптомов, вполне возможно, что у презентируемой пациентки не развился бы холестаз в младенчестве, если бы она не находилась на длительном парентеральном питании.

Гомозиготная мутация в *SLC27A5* (c.1012C > T/p. H338Y) обнаружена у недоношенного ребенка с внутрипеченочным холестазом [99]. Другой ребенок, родившийся преждевременно на 27-й неделе 2-й беременности, является вторым ребенком двоюродных братьев и сестер пакистанского происхождения (первая беременность закончилась рождением мертвого ребенка на 21-й неделе; 3-я беременность закончилась срочными родами; все три беременности были неосложненными). Ребенок 3 дня находился на искусственной вентиляции легких, но у него было два эпизода возможного некротизирующего энтероколита, по поводу которого проводилось лечение антибиотиками, и 35 дней он находился на парентеральном питании. У ребенка появилась желтуха с сопутствующей гипербилирубинемией, повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке крови и нормальным уровнем ГГТП. Концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови несколько ниже нормы. Обследование в возрасте 13 нед исключило обычные структурные, инфекционные и метаболические причины холестаза. Назначены УДХК и жирорастворимые витамины с разрешением как желтухи, так и отклонений в результатах обычных клинических биохимических тестов. При гистологическом исследовании биоптата печени, полученного в возрасте 31 нед, обнаружены архитектурные искажения с незаметными желчными протоками, мостовидный межпортальный фиброз, узловатость паренхимы и незначительный гепатоцеллюлярный холестаз. В возрасте 34 нед УДХК была отменена. Однако выраженный фиброз, обнаруженный при гистологическом исследовании биоптата печени, побудил провести дополнительные исследования, включая тесты на врожденные нарушения синтеза ЖК. При проведении обследования в возрасте 8 мес у девочки не было желтухи, показатели сывороточных трансаминаз и ЖК были в пределах нормы. В возрасте 5 лет ее единственным лекарством был поливитаминный препарат. Девочка чувствует себя хорошо, у нее нет клинико-лабораторных признаков заболевания печени. Вес и рост соответствуют 25-му и 50-му центилям соответственно, а уровень жирорастворимых витаминов в сыворотке крови в норме. Однако, учитывая, что холестаз у ребенка был более тяжелым, чем при предполагаемом дефиците амидирования ЖК, кроме исследования спектрогаммы ЖК в крови и моче методом ТМС проведено генетическое исследование на предмет исключения мутаций в генах *ABCB11* и *ATP8B1*, а также *NPC1* и *NPC2* и секвенирование генов, кодирующих ферменты, участвующие в амидировании ЖК, — *BAAT* и *SLC27A5*. Анализ спектрограмм ЖК в моче выявил преобладающий пик с m/z 407, соответствующий неконъюгированной ХК. Также присутствовала неконъюгированная ХДХК (m/z 391), сульфатные и глюкуронидные конъюгаты дигидроксихолановой и тригидроксихолановой кислот (m/z 471, 487, 567, 583). Однако пики, характерные для конъюгатов глицина и таурина ХДХК и ХК (m/z 448, 464, 498, 514), отсутствовали. В сыворотке крови обнаружена высокая доля неконъюгированных ХДХК и ХК, а также УДХК (только неамидированные ЖК). При этом первоначально неамидированные ЖК составляли >85% (в норме <25%). Общая концентрация ХДХК (амидированной и неамидированной) в сыворотке крови была слегка повышена и составляла 20,9 μM (в норме 0,22—12,4 μM). Общее содержание ХК в сыворотке крови было нормальным и составляло 3,25 μM (норма 0,05—4,55 μM). Секвенирование генов, участвующих в амидировании ЖК, мутаций в гене *BAAT* не выявило. Однако девочка была гомозиготной по мутации замещения c.1012C>T (p. H338Y) в гене *SLC27A5*. Выравнивание последовательностей показало, что эта мутация находится в области гена, высококонсервативной у разных видов, что указывает на ее важность для активности белка. При этом каждый родитель описываемой девочки оказался гетерозиготным по мутации c.1012C>T в гене *SLC27A5*. Кроме того, у пациентки не было мутаций в генах *ATP8B1*, *NPC1* или *NPC2*. Однако она была гомозиготна по изменению последовательности c.1772A>G (p.N591S) в гене *ABCB11*, кодирующем синтез белка BSEP, выполняющего насосную функцию при внутриклеточной транспортировке ЖК в гепатоците. При иммуноокрашивании ткани печени у девочки не обнаружены аномалии в экспрессии BACL. Экспрессия BAAT и BSEP также была незначительной. Исследование младшей сестры пациентки показало, что содержание ЖК в моче сестер было идентичным, что свидетельствует о наличии у обеих дефектов амидирования. Сестра оказалась гомозиготной по мута-

ции c.1012>T (p.H338Y) в гене *SLC27A5* и гетерозиготной по изменению последовательности c.1772A>G (p.N591S) в гене *ABCB11* [99].

Таким образом, гомозиготность по миссенс-мутации, которая изменяет высококонсервативный остаток гистидина в гене *SLC27A5*, кодирующем КоА-лигазу ЖК, вызывает сбой амидирования ЖК. Эта недостаточность может протекать бессимптомно, но может способствовать холестазу и/или нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

Дефицит СоА ЖК: аминокислотной N-ацилтрансферазы

Первый случай дефицита СоА ЖК: аминокислотной N-ацилтрансферазы (BAAT) в Великобритании выявлен у первого ребенка двоюродных братьев и сестер, у которого в возрасте 5 нед была отмечена легкая желтуха. В 3 мес у девочки наблюдались плохая прибавка в весе, обильный бледный стул и рахит. Исследования показали: билирубин 80 мкМ (конъюгированный 40 мкМ), АлАТ 90 Ед/л, низкие уровни витаминов D и E и удлиненное протромбиновое время, реагирующее на введение витамина K. При обследовании ЖК в моче основной пик приходился на неконъюгированную ХК (m/z 407). Не обнаружена амидированная ХДХК (m/z 448 или 498) или ХК (m/z 464 или 514). Однако их сульфаты (m/z 471 и 487) и глюкурониды (m/z 567 и 583) в моче могут быть обнаружены. Анализ гена *BAAT*, кодирующего BAAT, показал, что имеется гомозиготная нонсенс-мутация R139X. Пациентка получала УДХК и в возрасте 6 лет чувствовала себя хорошо [64].

Описана также вызывающая семейную гиперхоланемию распространенная миссенс-мутация M76V в гене *BAAT* [103].

Отмечено наличие внутрипеченочного холестаза, вызванного дефектами амидирования. Безжелтушный холестаз, проявляющийся в задержке развития с мальабсорбцией и дефицитом жирорастворимых витаминов, был обнаружен у детей-амишей, гомозиготных по мутации c.226A > G/p.M76V в гене *BAAT* [105].

Описаны 6 пациентов с мутациями в гене *BAAT* (c.68C>T / p.R20X, *n*=4; c.206A>T / p. D69V и c.250>A / p.P84T, все в гомозиготном состоянии), проявляющимися в виде задержки роста (*n*=3), желтухи новорожденных (*n*=3) и дефицита жирорастворимых витаминов (*n*=5). У одного ребенка, который родился преждевременно и получал парентеральное питание, отмечалось повышение активности трансаминаз, диагностировано заболевание, которое в конечном итоге потребовало трансплантации печени. У двух других пациентов с холестазом желтуха разрешилась спонтанно [105].

В какой степени экзогенные факторы — онтогенетическая незрелость, парентеральное питание, различные препараты или генетический фон, включающий мутацию в других генах, связанных с холестазом [99], способствуют желтухе с дефектами амидирования, которые, как ожидается, сами по себе приведут к безжелтушному холестазу [104], еще предстоит определить.

Как сообщалось, дефект амидирования ЖК [103, 104], как и при дефиците экспрессии или функции BSEP, аномалиях состава канальцевой мембраны и аномалиях внутриклеточного перемещения компонентов канальцевой мембраны, не сопровождается повышением активности ГГТП в сыворотке крови даже при наличии конъюгированной гипербилирубинемии [102].

Информации о гистопатологической картине при дефиците амидирования ЖК нет в связи с редкостью этого заболевания [100].

Из-за редкости этого заболевания точный клинический спектр его проявлений еще не до конца изучен. Иммуногистохимический скрининг печеночной ткани на экспрессию BACL и BAAT может выявить случаи заболевания с дефицитом амидирования ЖК у пациентов с нормальной активностью ГГТП в сыворотке крови и желтушным или безжелтушным холестазом. Отсутствие экспрессии BAAT, обнаруженное при иммуногистохимическом исследовании, может быть показанием к исследованию гена *BAAT* на предмет мутации [100].

Представлены предварительные данные о лечении 6 пациентов с дефицитом BAAT с помощью конъюгированной желчной кислоты — перорального приема гликохолевой кислоты (15 мг на 1 кг массы тела в сутки) [106]. При этом показано повышение уровня витамина D, но не улучшение усвоения витамина E. Длительное лечение улучшило физикальные показатели у 2 пациентов с нарушениями роста.

Заключение

Дефекты синтеза желчных кислот во многих случаях являются излечимыми причинами холестатической болезни печени в детском возрасте и прогрессирующей неврологической дисфункции у детей старшего возраста и взрослых. Поэтому они являются важными объектами для выборочного скрининга, и, действительно, можно было бы привести доводы в пользу универсального скрининга в неонатальном периоде при условии, что можно будет разработать тесты, которые не будут давать неприемлемо высоких ложноположительных результатов.

Альтернативный (кислотный) путь синтеза желчных кислот, по-видимому, выполняет две важные функции — как основной путь синтеза желчных кислот в раннем детском возрасте и как средство контроля уровня холестерина во внепеченочных тканях, особенно в нервной системе. Нарушения в работе таких

ферментов, как стерол-27-гидроксилаза, оксистерол-7α-гидроксилаза и α-метил-ацил-КоА-рацемаза, могут вызывать холестаз и тяжелые поражения печени в младенческом возрасте, а также прогрессирующие неврологические заболевания у детей старшего возраста и у взрослых.

У младенцев с врожденными нарушениями синтеза желчных кислот часто имеют место желтуха, мальабсорбция жиров и жирорастворимых витаминов, которые могут прогрессировать до цирроза и печеночной недостаточности, а также конъюгированная гипербилирубинемиея и нормальный уровень гамма-глутамилтранспептидазы [68]. Описано несколько таких случаев [64, 104], обычно после обнаружения аномальных желчных кислот или глюкоронидов желчных спиртов в крови или моче.

Урсодезоксихолевая кислота, широко используемая при лечении холестатических заболеваний печени, использовалась для лечения некоторых пациентов с дефицитом *HSD3B7* [73]. Она стимулирует выделение желчи, снижает уровень сывороточных трансаминаз и может улучшить гистологию печени. Однако ее неспособность подавлять синтез желчных кислот (слабое стимулирующее действие) делает ее непригодной для длительного применения у пациентов с нарушениями синтеза желчных кислот, поскольку общей терапевтической целью у этих пациентов является прекращение выработки и накопления синтезируемых гепатотоксичных и холестатических атипичных желчных кислот.

Пероральная терапия с применением первичных желчных кислот в настоящее время является методом выбора для лечения нарушений синтеза желчных кислот, позволяющим избежать необходимости трансплантации печени, которая является единственной альтернативой при этих прогрессирующих и часто смертельных формах холестаза.

Пероральный прием добавок с холевой кислотой улучшает отток желчи и функциональные показатели печени при врожденных нарушениях синтеза желчных кислот, таких как дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3βHSDH) и α-метилацил-КоА-рацемазы (AMACR). Отчасти это связано с ингибированием обратной связью пути синтеза желчных кислот. При генетических дефектах конъюгации желчных кислот прием конъюгированных первичных желчных кислот может быть потенциально полезным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. 2014;86:62-68. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.016
2. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expression*. 2018;18(2):71-87.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(1):154-168. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334
4. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(4):671-687. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.006
5. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, Dabadie A, Cohen J, Habes D, Hillaire S, Guettier C, Taburet AM, Myara A, Jacquemin E. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):190. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0920-5
6. Bull LN, Thompson RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(4):657-669. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.003
7. Волынец Г.В. Семейный внутрипеченочный холестаз у детей: проблемы и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(6):388-394.
Volynets GV. Familial intrahepatic cholestasis in children: problems and prospects. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2019;22(6):388-394. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-388-394
8. Волынец Г.В., Никитин А.В. *Холестатические болезни у детей*. М.: Оппонент; 2020.
Volynets GV, Nikitin AV. *Kholestaticheskie bolezni u detej*. M.: Opponent; 2020. (In Russ.).
9. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. *Дифференциальная диагностика и принципы терапии врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста*. М.: Прима Принт; 2018.
Volynets GV, Khavkin AI, Nikitin AV, Skvortsova TA. *Differentsial'naya diagnostika i printsipy terapii vrozhdennykh kholestaticheskikh boleznej u detej rannego vozrasta*. M.: Prima Print; 2018. (In Russ.).
10. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз: клиника, диагностика, лечение. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(1):27-34.
Volynets GV, Khavkin AI, Nikitin AV, Skvortsova TA. Progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical features, diagnostics, treatment. *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. 2018;13(1):27-34. (In Russ.). https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-1-27-34
11. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Панфилова В.Н., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Смирнов И.Е., Конова С.Р. Дифференциальная диагностика врожденных холестатических болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;144(8):67-74.
Volynets GV, Khavkin AI, Panfilova VN, Nikitin AV, Skvortsova TA, Potapov AS, Smirnov IE, Konova SR. Differential diagnostics of congenital cholestatic diseases in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;144(8):67-74. (In Russ.).
12. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *Journal of Lipid Research*. 2009;50(10):1955-1966. https://doi.org/10.1194/jlr.R900010-JLR200

13. Parsons BD, Medina-Luna D, Scur M, Pinelli M, Gamage GS, Chilvers RA, Hamon Y, Ahmed IHI, Savary S, Makrigiannis AP, Braverman NE, Rodriguez-Alcazar JF, Latz E, Karakach TK, Di Cara F. Peroxisome deficiency underlies failures in hepatic immune cell development and antigen presentation in a severe Zellweger disease model. *Cell Reports*. 2024;43(2):113744. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113744
14. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annual Review of Nutrition*. 2019;39:175-200. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344
15. Balakrishnan A, Polli JE. Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target. *Molecular Pharmaceutics*. 2006;3(3):223-230. https://doi.org/10.1021/mp060022d
16. Soroka CJ, Ballatori N, Boyer JL. Organic solute transporter, OSTalphaOSTbeta: its role in bile acid transport and cholestasis. *Seminars in Liver Disease*. 2010;30(2):178-185. https://doi.org/10.1055/s-0030-1253226
17. Anwer MS. Cellular regulation of hepatic bile acid transport in health and cholestasis. *Hepatology*. 2004;39(3):581-590. https://doi.org/10.1002/hep.20090
18. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, Lund EG, Davis DL, Lathe R, Thompson HR, Weslie Tyson R, Sokol RJ, Russell DW. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(9):1690-1703. https://doi.org/10.1172/JCI2962
19. Chen JY, Wu JF, Kimura A, Nittono H, Liou BY, Lee CS, Chen HS, Chiu YC, Ni YH, Peng SS, Lee WT, Tsai IJ, Chang MH, Chen HL. AKR1D1 and CYP7B1 mutations in patients with inborn errors of bile acid metabolism: possibly underdiagnosed diseases. *Pediatrics and Neonatology*. 2020;61(1):75-83. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.06.009
20. Dai D, Mills PB, Footitt E, Gissen P, McClean P, Stahlschmidt J, Coupry I, Lavie J, Mochel F, Goizet C, Mizuochi T, Kimura A, Nittono H, Schwarz K, Crick PJ, Wang Y, Griffiths WJ, Clayton PT. Liver disease in infancy caused by oxysterol 7α-hydroxylase deficiency: successful treatment with chenodeoxycholic acid. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;37(5):851-861. https://doi.org/10.1007/s10545-014-9695-6
21. Hong J, Oh SH, Yoo HW, Nittono H, Kimura A, Kim KM. Complete recovery of oxysterol 7α-hydroxylase deficiency by living donor transplantation in a 4-month-old infant: the first Korean case report and literature review. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;33(51):e324. https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e324
22. Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, Ueki I, Takei H, Nittono H, Kakiuchi T, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Nakazawa A, Shimizu T, Kurosawa T, Kasahara M. Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7α-hydroxylase deficiency in a Japanese patient. *Liver Transplantation*. 2011;17(9):1059-1065. https://doi.org/10.1002/lt.22331
23. Ueki I, Kimura A, Nishiyori A, Chen HL, Takei H, Nittono H, Kurosawa T. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;46(4):465-469. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31815a9911
24. Chong CPK, Mills PB, McClean P, Clayton PT. Response to chenodeoxycholic acid therapy in an infant with oxysterol 7alpha-hydroxylase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*.2010:33(Suppl 1):S122.
25. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, van Der Knaap MS, van Engelen BG, Gabreëls FJ, Keyser A, Wevers RA, Valk J. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology*. 2000;217(3):869-876. https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc03869
26. Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccai TC. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*. 2009;123(1):143-147. https://doi.org/10.1542/peds.2008-0192
27. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimarães J, Alves C, Chorão R, Lourenço E, Ribeiro P, Loureiro JL, Santos JV, Hamri A, Paternotte C, Hazan J, Silva MC, Prud'homme JF, Grid D. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Archives of Neurology*. 1999;56(8):943-949. https://doi.org/10.1001/archneur.56.8.943
28. Gelzo M, Di Taranto MD, Bisecco A, D'Amico A, Capuano R, Giacobbe C, Caputo M, Cirillo M, Tedeschi G, Fortunato G, Corso G. A case of Cerebrotendinous Xanthomatosis with spinal cord involvement and without tendon xanthomas: identification of a new mutation of the CYP27A1 gene. *Acta Neurologica Belgica*. 2021;121(2):561-566. https://doi.org/10.1007/s13760-019-01267-4
29. Guenzel AJ, DeBarber A, Raymond K, Dhamija R. Familial variability of cerebrotendinous xanthomatosis lacking typical biochemical findings. *JIMD Reports*. 2021;59(1):3-9. https://doi.org/10.1002/jmd2.12197
30. Takasone K, Morizumi T, Nakamura K, Mochizuki Y, Yoshinaga T, Koyama S, Sekijima Y. A Late-onset and Relatively Rapidly Progressive Case of Pure Spinal Form Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the *CYP27A1* Gene. *Internal Medicine*. 2020;59(20):2587-2591. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5037-20
31. Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, Wevers RA, Stam J, Wokke JH, van den Heuvel LP, Keyser A, Gabreëls FJ. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*. 1999;122(Pt 8):1589-1595. https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1589
32. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimarães J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Marques Neves J, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurology*. 2013;70(6):746-755. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1707
33. Hentati A, Pericak-Vance MA, Hung WY, Belal S, Laing N, Boustany RM, Hentati F, Ben Hamida M, Siddique T. Linkage of "pure" autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Human Molecular Genetics*. 1994;3(8):1263-1267. https://doi.org/10.1093/hmg/3.8.1263
34. Klebe S, Durr A, Bouslam N, Grid D, Paternotte C, Depienne C, Hanein S, Bouhouche A, Elleuch N, Azzedine H, Poea-Guyon S, Forlani S, Denis E, Charon C, Hazan J, Brice A, Stevanin G. Spastic paraplegia 5: locus refinement, candidate gene analysis and clinical description. *American Journal of Medical Genetics*. 2007;144B(7):854-861. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30518
35. Topaloğlu H, Pinarli G, Erdem H, Gücüyener K, Karaduman A, Topçu M, Akarsu AN, Ozgüç M. Clinical observations in autosomal recessive spastic paraplegia in childhood and further evidence for genetic heterogeneity. *Neuropediatrics*. 1998;29(4):189-194. https://doi.org/10.1055/s-2007-973559
36. Tsaousidou MK, Ouahchi K, Warner TT, Yang Y, Simpson MA, Laing NG, Wilkinson PA, Madrid RE, Patel H, Hentati F, Patton MA, Hentati A, Lamont PJ, Siddique T, Crosby AH. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *American Journal of Human Genetics*. 2008;82(2):510-515. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.10.001
37. Schüle R, Brandt E, Karle KN, Tsaousidou M, Klebe S, Klimpe S, Auer-Grumbach M, Crosby AH, Hübner CA, Schöls L, Deufel T, Beetz C. Analysis of *CYP7B1* in non-consanguineous cases of hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics*. 2009;10(2):97-104. https://doi.org/10.1007/s10048-008-0158-9

38. Biancheri R, Ciccolella M, Rossi A, Tessa A, Cassandrini D, Minetti C, Santorelli FM. White matter lesions in spastic paraplegia with mutations in *SPG5/CYP7B1*. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19(1):62-65.
39. Criscuolo C, Filla A, Coppola G, Rinaldi C, Carbone R, Pinto S, Wang Q, de Leva MF, Salvatore E, Banfi S, Brunetti A, Quarantelli M, Geschwind DH, Pappatà S, De Michele G. Two novel CYP7B1 mutations in Italian families with SPG5: a clinical and genetic study. *Journal of Neurology*. 2009;256(8):1252-1257. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5109-3
40. Goizet C, Boukhris A, Durr A, Beetz C, Truchetto J, Tesson C, Tsaousidou M, Forlani S, Guyant-Maréchal L, Fontaine B, Guimarães J, Isidor B, Chazouillères O, Wendum D, Grid D, Chevy F, Chinnery PF, Coutinho P, Azulay JP, Feki I, Mochel F, Wolf C, Mhiri C, Crosby A, Brice A, Stevanin G. *CYP7B1* mutations in pure and complex forms of hereditary spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1589-1600. https://doi.org/10.1093/brain/awp073
41. Marelli C, Lamari F, Rainteau D, Lafourcade A, Banneau G, Humbert L, Monin ML, Petit E, Debs R, Castelnovo G, Ollagnon E, Lavie J, Pilliod J, Coupry I, Babin PJ, Guissart C, Benyounes I, Ullmann U, Lesca G, Thauvin-Robinet C, Labauge P, Odent S, Ewenczyk C, Wolf C, Stevanin G, Hajage D, Durr A, Goizet C, Mochel F. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2018;141(1):72-84. https://doi.org/10.1093/brain/awx297
42. Mignarri A, Malandrini A, Del Puppo M, Magni A, Monti L, Ginanneschi F, Tessa A, Santorelli FM, Federico A, Dotti MT. Treatment of SPG5 with cholesterol-lowering drugs. *Journal of Neurology*. 2015;262(12):2783-2785. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7971-5
43. Tang YP, Gong JY, Setchell KDR, Zhang W, Zhao J, Wang JS. Successful treatment of infantile oxysterol 7alpha-hydroxylase deficiency with oral chenodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):163. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01749-x
44. Stiles AR, McDonald JG, Bauman DR, Russell DW. CYP7B1: one cytochrome P450, two human genetic diseases, and multiple physiological functions. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(42):28485-28489. https://doi.org/10.1074/jbc.R109.042168
45. Mignarri A, Malandrini A, Del Puppo M, Magni A, Monti L, Ginanneschi F, Tessa A, Santorelli FM, Federico A, Dotti MT. Hereditary spastic paraplegia type 5: a potentially treatable disorder of cholesterol metabolism. *Journal of Neurology*. 2014;261(3):617-619. https://doi.org/10.1007/s00415-014-7253-7
46. Clayton PT, Casteels M, Mieli-Vergani G, Lawson AM. Familial giant cell hepatitis with low bile acid concentrations and increased urinary excretion of specific bile alcohols: a new inborn error of bile acid synthesis? *Pediatric Research*. 1995;37(4 Pt 1):424-431. https://doi.org/10.1203/00006450-199504000-00007
47. Lipiński P, Klaudel-Dreszler M, Ciara E, Jurkiewicz D, Płoski R, Cielecka-Kuszyk J, Socha P, Jankowska I. Sterol 27-Hydroxylase Deficiency as a Cause of Neonatal Cholestasis: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8:616582. https://doi.org/10.3389/fped.2020.616582
48. Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday L, Jayadev S, Kisanuki Y, Lekprasert P, Malloy MJ, Ramdhani RA, Ziajka PE, Quinn JF, Su KG, Geller AS, Diffenderfer MR, Schaefer EJ. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5):1169-1178. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.06.008
49. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:179. https://doi.org/10.1186/s13023-014-0179-4
50. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(6):771-781. https://doi.org/10.1007/s10545-017-0093-8
51. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, Lackner K, Knisely AS, Wang NL, Hao CZ, Zhang MH, Wang JS. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(5):561-568. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001730
52. Shen CH, Wang ZX. Liver transplantation due to cerebrotendinous xanthomatosis end-stage liver disease. *World Journal of Pediatrics*. 2018;14(4):414-415. https://doi.org/10.1007/s12519-018-0151-9
53. von Bahr S, Björkhem I, Van't Hooft F, Alvelius G, Nemeth A, Sjövall J, Fischler B. Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005;40(4):481-486. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000150419.23031.2a
54. Clayton PT, Casteels M, Mieli-Vergani G, Lawson AM. Familial giant cell hepatitis with low bile acid concentrations and increased urinary excretion of specific bile alcohols. A new inborn error of bile acid synthesis? *Pediatric Research*. 1995;37(4 Pt 1):424-431. https://doi.org/10.1203/00006450-199504000-00007
55. Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, Pollak A, Wypchło M, Płoski R, Cielecka-Kuszyk J, Socha P, Pawłowska J, Jankowska I. Targeted next-generation sequencing in diagnostic approach to monogenic cholestatic liver disorders-single-center experience. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:414. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00414
56. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(26):1649-1652. https://doi.org/10.1056/NEJM198412273112601
57. Mandia D, Chaussenot A, Besson G, Lamari F, Castelnovo G, Curot J, Duval F, Giral P, Lecerf JM, Roland D, Pierdet H, Douillard C, Nadjar Y. Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults. *Journal of Neurology*. 2019;266(8):2043-2050. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09377-y
58. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, Kluijtmans LAJ, Wevers RA, Verrips A. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology*. 2019;92(2):e83-e95. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006731
59. Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinousxanthomatosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(4):647-656. https://doi.org/10.1007/s10545-018-0152-9
60. Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *European Journal of Pediatrics*. 2016;175(1):143-146. https://doi.org/10.1007/s00431-015-2584-7
61. Degrassi I, Amoruso C, Giordano G, Del Puppo M, Mignarri A, Dotti MT, Naturale M, Nebbia G. Case report: early treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis presenting as neonatal cholestasis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:382. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00382
62. Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Nagel GT, Watereus RJ, Oosterhuis HJ. Capillary gas chromatographic determinations of urinary bile acids and bile alcohols in CTX patients proving the ineffectivity of ursodeoxycholic acid treatment. *Clinica Chimica Acta*. 1984;142(1):103-111. https://doi.org/10.1016/0009-8981(84)90105-0

63. Jahnel J, Zöhrer E, Fischler B, D'Antiga L, Debray D, Dezsofi A, Haas D, Hadzic N, Jacquemin E, Lamireau T, Maggiore G, McKiernan PJ, Calvo PL, Verkade HJ, Hierro L, McLin V, Baumann U, Gonzales E. Attempt to determine the prevalence of two inborn errors of primary bile acid synthesis: results of a European survey. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(6):864-868. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001546

64. Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, Mann A, Mieli-Vergani G, Wevers R. Mutations in the cholesterol 27-hydoxylase gene (*CYP27A*) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2002;25(6): 501-513. https://doi.org/10.1023/a:1021211520034

65. Bossi G, Giordano G, Rispoli GA, Maggiore G, Naturale M, Marchetti D, Iascone M. Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the *HSD3B7* gene. *Pediatric Reports*. 2017;9(3):7266. https://doi.org/10.4081/pr.2017.7266

66. Fickert P, Krones E, Pollheimer MJ, Thueringer A, Moustafa T, Silbert D, Halilbasic E, Yang M, Jaeschke H, Stokman G, Wells RG, Eller K, Rosenkranz AR, Eggertsen G, Wagner CA, Langner C, Denk H, Trauner M. Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-duct-ligated mice. *Hepatology*. 2013; 58(6):2056-2069. https://doi.org/10.1002/hep.26599

67. Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjövall J, Björkhem I. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(2):254-262. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01814.x

68. Al-Hussaini AA, Setchell KDR, AlSaleem B, Heubi JE, Lone K, Davit-Spraul A, Jacquemin E. Bile acid synthesis disorders in Arabs: a 10-year screening study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(6):613-620. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001734

69. Wang NL, Lu Y, Gong JY, Xie XB, Lin J, Abuduxikuer K, Zhang MH, Wang JS. Molecular findings in children with inherited intrahepatic cholestasis. *Pediatric Research*. 2020;87(1):112-117. https://doi.org/10.1038/s41390-019-0548-8

70. Hoffman-Andrews L. The known unknown: the challenges of genetic variants of uncertain significance in clinical practice. *Journal of Law and the Biosciences*. 2018;4(3):648-657. https://doi.org/10.1093/jlb/lsx038

71. Starita LM, Ahituv N, Dunham MJ, Kitzman JO, Roth FP, Seelig G, Shendure J, Fowler DM. Variant interpretation: functional assays to the rescue. *American Journal of Human Genetics*. 2017;101(3):315-325. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.014

72. Subramaniam P, Clayton PT, Portmann BC, Mieli-Vergani G, Hadzić N. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism — 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;50(1):61-66. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b47b34

73. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1310-1320.e1-3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.043

74. Horslen SP, Lawson AM, Malone M, Clayton PT. 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency; effect of chenodeoxycholic acid therapy on liver histology. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1992;15(1):38-46. https://doi.org/10.1007/BF01800342

75. Kimura A, Mizuochi T, Takei H, Ohtake A, Mori J, Shinoda K, Hashimoto T, Kasahara M, Togawa T, Murai T, Iida T, Nittono H. Bile acid synthesis disorders in Japan: a long-term outcome and an efficacy of chenodeoxycholic acid treatment. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(11):3885-3892. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06722-4

76. Huang HY, Zhou H, Wang H, Chen YX, Fang F. Novel Mutations in the 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid Dehydrogenase Gene (HSD3B7) in a Patient with Neonatal Cholestasis. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(1):98-100. https://doi.org/10.4103/0366-6999.172603

77. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J, Duran M, Overmars H, Scambler PJ, Clayton PT. Mutations in *SRD5B1* (*AKR1D1*), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut*. 2003;52(10):1494-1499. https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1494

78. Zhao J, Fang LJ, Setchell KD, Chen R, Li LT, Wang JS. Primary Δ4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: two cases in China. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(47):7113-7117. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.7113

79. Kimura A, Suzuki M, Murai T, Kurosawa T, Tohma M, Sata M, Inoue T, Hoshiyama A, Nakashima E, Yamashita Y, Fujisawa T, Kato H. Urinary 7alpha-hydroxy-3-oxochol-4-en-24-oic and 3-oxochola-4,6-dien-24-oic acids in infants with cholestasis. *Journal of Hepatology*. 1998;28(2):270-279. https://doi.org/10.1016/0168-8278(88)80014-x

80. Inoue T, Kimura A, Aoki K, Tohma M, Kato H. Developmental pattern of 3-oxo-delta 4 bile acids in neonatal bile acid metabolism. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1997;77(1):F52-56. https://doi.org/10.1136/fn.77.1.f52

81. Clayton PT, Patel E, Lawson AM, Carruthers RA, Tanner MS, Strandvik B, Egestad B, Sjövall J. 3-Oxo-delta 4 bile acids in liver disease. *Lancet*. 1988;1(8597):1283-1284. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92104-6

82. Kimura A, Endo F, Kagimoto S, Inoue T, Suzuki M, Kurosawa T, Tohma M, Fujisawa T, Kato H. Tyrosinemia type I-like disease: a possible manifestation of 3-oxo-delta 4-steroid 5 beta-reductase deficiency. *Acta Paediatrica Japonica*. 1998;40(3):211-217.

83. Shneider BL, Setchell KD, Whitington PF, Neilson KA, Suchy FJ. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *Journal of Pediatrics*. 1994;124(2):234-238. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70310-8

84. Siafakas CG, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1997;25(3):321-326. https://doi.org/10.1097/00005176-199709000-00015

85. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *Journal of Pediatrics*. 1994;125(3):379-384. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83280-9

86. Setchell KDR, Balistreri WF, Piccoli DA, Clerici C. Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease. In: Paumgartner, G, Stiehl, A, Gerok, W, eds. Falk symposium no. 58. *Bile acids as therapeutic agents: from basic science to clinical practice*. Freiburg, Germany: Kluwer Academic Publishers; 1990:367-373.

87. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi Y, Eggertsen G, Sjöblom P, Setoguchi T, Okuda KI, Björkhem I. Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *European Journal of Biochemistry*. 1994;219(1-2):357-363. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb19947.x

88. Drury JE, Mindnich R, Penning TM. Characterization of disease-related 5beta-reductase (AKR1D1) mutations reveals their

potential to cause bile acid deficiency. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(32):24529-24537. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.127779

89. Clayton PT, Mills KA, Johnson AW, Barabino A, Marazzi MG. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut*. 1996;38(4):623-628. https://doi.org/10.1136/gut.38.4.623
90. Zhang MH, Setchell KD, Zhao J, Gong JY, Lu Y, Wang JS. Δ4-3-oxosteroid-5β-reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(7):859-869. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i7.859
91. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, McLean BN, Brown AY, Vreken P, Waterham HR, Wanders RJ. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nature Genetics*. 2000;24(2):188-191. https://doi.org/10.1038/72861
92. Rashedi R, Gelderblom M, Prilop L, Bester M, Haack TB, Zittel S. α-Methylacyl-CoA Racemase Deficiency in a Patient with Ataxia, Spasticity, and Segmental Dystonia. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2024;11(11):1458-1461. https://doi.org/10.1002/mdc3.14176
93. Setchell KD, Heubi JE, Bove KE, O'Connell NC, Brewsaugh T, Steinberg SJ, Moser A, Squires RH Jr. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):217-232. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50017
94. Thompson SA, Calvin J, Hogg S, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Barker RA. Relapsing encephalopathy in a patient with α-methylacyl-CoA racemase deficiency. *BMJ Case Reports*. 2009;2009:bcr08.2008.0814. https://doi.org/10.1136/bcr.08.2008.0814
95. Dick D, Horvath R, Chinnery PF. AMACR mutations cause late-onset autosomal recessive cerebellar ataxia. *Neurology*. 2011;76(20):1768-1770. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821a4484
96. Clarke CE, Alger S, Preece MA, Burdon MA, Chavda S, Denis S, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Tremor and deep white matter changes in alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Neurology*. 2004;63(1):188-189. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000132841.81250.b7
97. Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C, Haukanes BI, Bredrup C, Neckelmann G, Boman H, Knappskog PM, Bindoff LA. MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:1. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-1
98. Smith EH, Gavrilov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, Tortorelli S. An adult onset case of alpha-methyl-Acyl-CoA racemase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(Suppl 3):S349-S353. https://doi.org/10.1007/s10545-010-9183-6
99. Chong CP, Mills PB, McClean P, Gissen P, Bruce C, Stahlschmidt J, Knisely AS, Clayton PT. Bile acid-CoA ligase deficiency — a new inborn error of bile acid metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012;35(3):521-530. https://doi.org/10.1007/s10545-011-9416-3
100. Hadžić N, Bull LN, Clayton PT, Knisely AS. Diagnosis in bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase deficiency. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(25):3322-3326.
101. Hubbard B, Doege H, Punreddy S, Wu H, Huang X, Kaushik VK, Mozell RL, Byrnes JJ, Stricker-Krongrad A, Chou CJ, Tartaglia LA, Lodish HF, Stahl A, Gimeno RE. Mice deleted for fatty acid transport protein 5 have defective bile acid conjugation and are protected from obesity. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1259-1269. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.012
102. Knisely AS, Gissen P. Trafficking and transporter disorders in pediatric cholestasis. *Clinics in Liver Disease*. 2010;14(4):619-633. https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.08.001
103. Carlton VE, Harris BZ, Puffenberger EG, Batta AK, Knisely AS, Robinson DL, Strauss KA, Shneider BL, Lim WA, Salen G, Morton DH, Bull LN. Complex inheritance of familial hypercholanemia with associated mutations in TJP2 and BAAT. *Nature Genetics*. 2003;34(1):91-96. https://doi.org/10.1038/ng1147
104. Hofmann AF, Strandvik B. Defective bile acid amidation: predicted features of a new inborn error of metabolism. *Lancet*. 1988;2(8606):311-313. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92359-8
105. Heubi JE, Setchell KD, Jha P, Buckley D, Zhang W, Rosenthal P, Potter C, Horslen S, Suskind D. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology*. 2015;61(1):268-274. https://doi.org/10.1002/hep.27401
106. Heubi JE, Setchell KD, Rosenthal P, Shah S, Buckley D, Jha P, Zhang W, Potter CJ, Suskind D, Bull LN. Oral glycocholic acid treatment of patients with bile acid amidation defects improves growth and fat-soluble vitamin absorption [abstr]. *Hepatology*. 2009;50(Suppl 4):895A.

Поступила 30.10.2024
Received 30.10.2024
Принята в печать 13.11.2024
Accepted 13.11.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 91–103
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401191

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 91–103
https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401191

Пероксисомы и их роль в развитии заболеваний у детей

© Г.В. ВОЛЫНЕЦ[1, 2], А.И. ХАВКИН[3], Т.А. СКВОРЦОВА[1, 2, 4], А.В. НИКИТИН[1, 2, 4]

[1]ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Россия;
[4]ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пероксисомы — специализированные одномембранные органеллы, выполняющие ключевые функции в метаболизме липидов, детоксикации и регуляции окислительно-восстановительных процессов. Нарушения их биогенеза и функций приводят к тяжелым наследственным заболеваниям, включая спектр синдрома Целлвегера и ризомелическую точечную хондродисплазию. Несмотря на значительный прогресс в изучении пероксисом, их участие в развитии разных видов патологии, включая вирусные инфекции и иммунные нарушения, остается недостаточно выясненным.

Цель обзора. Выполнить анализ современных данных о структуре, функциях и взаимодействии пероксисом с другими органеллами, их роли в метаболизме человека, иммунных процессах и патогенезе заболеваний, связанных с дефектами пероксисомных белков.

Основные положения. Пероксисомы участвуют в окислении жирных кислот, биосинтезе эфирных липидов и метаболизме активных форм кислорода. Их взаимодействие с митохондриями, лизосомами и эндоплазматическим ретикулумом играет важную роль в клеточном гомеостазе. Нарушения пероксисомного метаболизма связаны не только с генетическими заболеваниями, но и с изменением иммунного ответа, влиянием вирусных инфекций и нейродегенеративными процессами. Рассмотрены современные представления о механизмах формирования пероксисомной патологии и перспективы их терапии.

Заключение. Дефекты пероксисом представляют собой сложные системные нарушения, для изучения которых необходим мультидисциплинарный подход. Современные молекулярные технологии позволяют выявлять новые механизмы заболеваний и разрабатывать персонализированные подходы к лечению. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли пероксисом в иммунной регуляции и инфекционной патологии.

Ключевые слова: *пероксисомы, метаболизм липидов, генетические заболевания, иммуномодуляция, синдром Целлвегера.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Волынец Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Хавкин А.И. — https://orcid.org/0000-0001-7308-7280
Скворцова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Никитин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Автор, ответственный за переписку: Волынец Г.В. — e-mail: volynec_g@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Волынец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Никитин А.В. Пероксисомы и их роль в развитии заболеваний у детей. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):91–103. https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401191

Peroxisomes and their role in pediatric diseases

© G.V. VOLYNETS[1, 2], A.I. KHAVKIN[3], T.A. SKVORTSOVA[1, 2, 4], A.V. NIKITIN[1, 2, 4]

[1]Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[3]Research Clinical Institute of Childhood, Mytishchi, Russia
[4]Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Peroxisomes are specialized single-membrane organelles that play a key role in lipid metabolism, detoxification, and redox regulation. Disruptions in their biogenesis and function lead to severe inherited diseases, including Zellweger spectrum disorders and rhizomelic chondrodysplasia punctata. Despite significant advances in peroxisomal research, their involvement in various pathologies, including viral infections and immune disorders, remains insufficiently studied.

Objective: To analyze current data on the structure, functions, and interactions of peroxisomes with other organelles, their role in human metabolism, immune processes, and the pathogenesis of diseases associated with peroxisomal protein defects.

Key points. Peroxisomes participate in fatty acid oxidation, ether lipid biosynthesis, and reactive oxygen species metabolism. Their interactions with mitochondria, lysosomes, and the endoplasmic reticulum play a crucial role in cellular homeostasis. Peroxisomal metabolic dysfunction is linked not only to genetic diseases but also to altered immune responses, viral infections, and neurodegenerative processes. This review presents contemporary insights into the mechanisms underlying peroxisomal disorders and potential therapeutic approaches.

Conclusion. Peroxisomal defects represent complex systemic disorders requiring a multidisciplinary approach. Modern molecular technologies enable the identification of novel disease mechanisms and the development of personalized treatment strategies. Further research is needed to clarify their role in immune regulation and infectious pathology.

Keywords: *peroxisomes, lipid metabolism, genetic diseases, immunomodulation, Zellweger syndrome.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Volynets G.V. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Khavkin A.I. — https://orcid.org/0000-0001-7308-7280
Skvortsova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Nikitin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Corresponding Author: Volynets G.V. — e-mail: volynec_g@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Volynets GV, Khavkin AI, Skvortsova TA, Nikitin AV. Peroxisomes and their role in pediatric diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(1):91–103. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401191

Введение

Пероксисомы — это не содержащие ДНК полуавтономные одномембранные органеллы, присутствующие практически в каждой эукариотической клетке. Пероксисомы играют центральную роль в физиологии человека, катализируя ряд уникальных функций: процессы метаболизма липидов — β-окисление жирных кислот с очень длинной цепью (very-long-chain fatty acids — VLCFA), α-окисление жирных кислот, биосинтез эфирных фосфолипидов и детоксикацию глиоксилата [1, 2]. Пероксисомы также регулируют синтез и оборот активных форм кислорода (АФК) и азотистых соединений, способствуют метаболизму полиаминов, углеводов и аминокислот, что делает эту органеллу важным регулятором клеточного метаболизма [1]. Пероксисомы являются органеллами иммунометаболизма, и их активность может регулировать различные аспекты иммунитета в норме и при заболеваниях [3]. Липиды, полученные из пероксисом, необходимы для выживания и развития нейтрофилов [4]. Более того, пероксисомы непосредственно связаны с такими специфическими функциями клеток врожденного и адаптивного иммунитета, как фагоцитоз [5], высвобождение цитокинов [6—9] и выработка иммуноглобулина М (IgM) В-клетками [10]. В печени пероксисомы активно участвуют в продукции желчных кислот, предоставляя для этих реакций необходимые ферменты [2]. Открыты новые физиологические функции пероксисом, включая их роль в передаче противовирусных сигналов и важность для цикла заражения различными вирусами [2].

Цель обзора — выполнить анализ современных данных о структуре, функциях и взаимодействии пероксисом с другими органеллами, их роли в метаболизме человека, иммунных процессах и патогенезе заболеваний, связанных с дефектами пероксисомных белков.

Строение пероксисом

Пероксисомы, расположенные в цитоплазме клеток, представляют собой небольшие везикулы с тонким зернистым матриксом внутри и кристаллическим ядром, окруженные одной биомембраной, в структуре которой имеется липидный бислой, содержащий белки-переносчики и протоновый насос **(рис. 1)**.

Липидный бислой состоит в основном из молекул фосфолипидов, которые имеют жировой конец, нелегко растворяющийся в воде, и фосфатный (заряженный) конец, который является гидрофильным, и происходят, вероятно, из эндоплазматического ретикулума (ЭПР).

Матрикс внутри пероксисомы содержит большое количество различных ферментов — белков, называемых пероксинами, которые участвуют в метаболических процессах, а также в биогенезе самих пероксисом [2]. Кристаллическое ядро в центре пероксисом содержит конденсирующие пероксисомные ферменты. Количество, размер и белковый состав пероксисом могут различаться в разных типах клеток и изменяться под действием факторов внешней среды.

Биогенез пероксисом

Механизм образования новых пероксисом в клетке является предметом дискуссий. Доподлинно неизвестно, образуются ли они в ЭПР путем отщепления

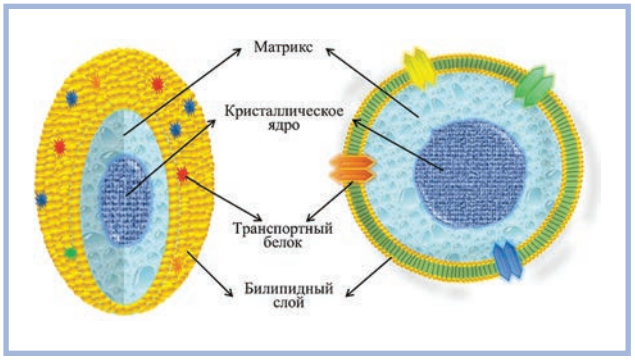


Рис. 1. **Схема структуры пероксисомы (составлено автором).**
Fig. 1. **Schematic of peroxisome structure (compiled by the author).**

или возникают в процессе их роста и деления из ранее существующих пероксисом. Скорее всего, обе точки зрения могут соответствовать действительности, а механизм биогенеза пероксисом, вероятно, выглядит следующим образом **(рис. 2)**. Среди пероксисомных белков есть такие, которые сначала интегрируются в мембрану ЭПР, где они могут входить в состав предшественников пероксисом — особых везикул. Отщепление от ЭПР этих везикул и их дальнейшее слияние приводит к образованию пероксисомы, которая импортирует оставшиеся пероксисомные белки с помощью собственного аппарата импорта. Далее пероксисома может расти и делиться с образованием дочерних пероксисом [2].

Пероксисомы не имеют собственной ДНК и репродуктивных механизмов и могут воспроизводиться, подобно митохондриям, простым делением. Это происходит, когда пероксисома, представляющая собой биохимическое хранилище, достигает критического размера после поступления в ее просвет и мембрану достаточного количества белковых продуктов (белков пероксисомного матрикса) из цитоплазмы, куда они поступают из ЭПР. В момент расщепления этой «раздутой» пероксисомы каждая из двух образующихся клеток начинает свое существование с набора непероксисомных белков, которые изначально были «мусором» где-то в другом месте клеток и подлежали утилизации [2, 11, 12].

Пероксисомная мембрана, скорее всего, состоит в основном из фосфатидилхолина (50—60%) и фосфатидилэтаноламина (25—30%). Существует три пероксина с определенной функцией в транспорте и импорте пероксисомных мембранных белков — ПМБ (peroxisomal membrane proteins — PMPs): Pex19, Pex3 и Pex16. Доказано, что Pex19 — это цитозольный белок, который функционирует как рецептор вновь синтезированных PMP и перемещается как челнок из цитозоля в пероксисомную мембрану и обратно. Pex3 расположен в пероксисомной мембране, для нацеливания не требует Pex19, но функционирует как стыковочный участок для PMP с Pex19. Роль Pex16, который также расположен в пероксисомной мембране, менее ясна, но показано, что он необходим для вставки Pex3 в пероксисомную мембрану и, таким образом, функционирует в сборке пероксисомой мембраны. Остается нерешенным, служит ли Pex16 только рецептором для Pex3 или также для других PMP.

Сообщается, что Pex3, Pex16 и Pex19 необходимы для образования и роста пероксисом: дисфункция или отсутствие любого из этих трех пероксинов приводит к тому, что клетки полностью лишены пероксисомных мембран [2, 13].

До пероксисомного матрикса матричные белки сопровождаются пироксинами Pex5 и Pex7, после чего они же возвращают их в цитозоль. Этот процесс называется рециркуляцией. Однако имеется особый способ воздействия на пероксисомный белок, называемый «контурная подложка», когда белки, транспортируемые этим уникальным методом, не имеют сигнала нацеливания на пероксисомы (peroxisomal targeting signal — PTS), а скорее связываются с ПМБ для транспортировки их в виде комплекса [14]. Модель, описывающая цикл импорта белков, называется «расширенным челночным механизмом» [2]. Имеются доказательства того, что для рециркуляции рецепторов в цитозоль необходим гидролиз аденозинтрифосфатазы (АТФ). Кроме того, для экспорта Pex5 из пероксисомы в цитозоль имеет решающее значение убиквитинирование.

Удлинение мембраны пероксисом и окончательное деление органеллы регулируются пероксисомным мембранным белком-пероксином 11 (Pex11p) и адаптерными белками Fis1 (митохондриальный белок деления 1) [15]. При этом начальная фаза деления пероксисом требует Pex11p, который ремоделирует мембрану,

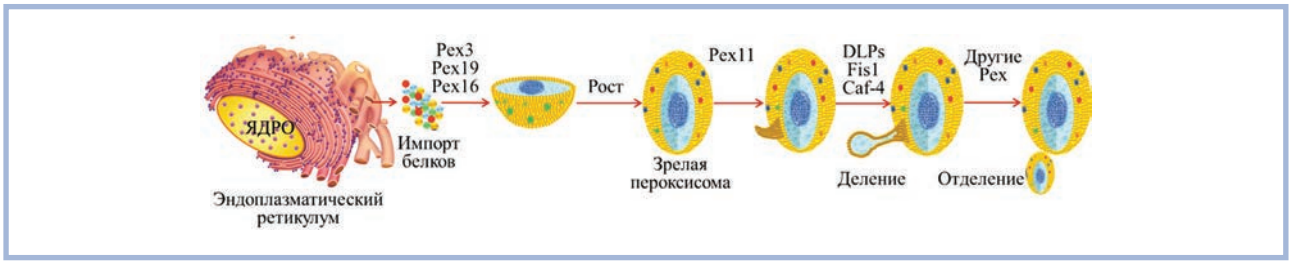


Рис. 2. **Предполагаемая схема образования пероксисом (составлено автором).**
Fig. 2. **Proposed peroxisome biogenesis pathway (created by the authors).**

что приводит к удлинению органелл. Дополнительная функция Pex11p — это важная роль на заключительном этапе деления пероксисом — расщепление мембраны, опосредованное динамин-подобным белком (dynamin-like protein — DLP) [16], сверхэкспрессия которого регулируется белком Caf4p [17].

В 2017 г. предложена новая модель образования пероксисом *de novo*, основанная на том, что пероксисомы и митохондрии функционируют совместно в β-окислении жирных кислот. Кроме того, при отсутствии пероксисом в клетках многие пероксисомные белки импортируются в митохондрии. В связи с этим предполагается, что пероксисомы представляют собой гибридный продукт слияния препероксисомных везикул, отделившихся как от ЭПР, так и от митохондрий [18].

Кодируют пероксины, необходимые для правильной сборки пероксисом, гены *PEX*. Белки пероксисомной мембраны импортируются по меньшей мере двумя путями, один из которых зависит от взаимодействия между Pex19 и Pex3, в то время как другой необходим для импорта Pex3, любой из них может происходить без импорта матриксных (просветных) ферментов, которые обладают PTS1 или PTS2 [19].

Гены, кодирующие белки-пероксины, включают: *PEX1, PEX2 (PXMP3), PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PEX9, PEX10, PEX11, PEX11B, PEX11G, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26, PEX28, PEX30 и PEX31* [2]. Мутации в области связывания Pex19 снижают сродство к Pex19 и дестабилизируют Pex3 [2, 19].

Деградация пероксисом, которая происходит посредством селективного аутофагического процесса, называется пексофагией [13, 20]. В клетках с дефицитом пероксисом с дефектом Pex1, Pex6 или Pex26 этот процесс блокируется, вызывая накопление моноубиквитинированного Pex5 на мембране, что запускает пексофагию. Обнаружено также, что Pex5 становится убиквитинированным вследствие (пере)продукции АФК.

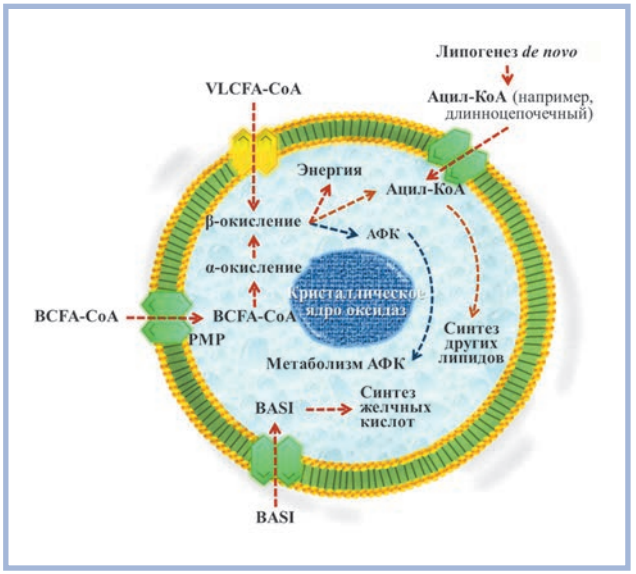


***Рис. 3.* Схема функций пероксисом (составлено автором).**
АФК — активные формы кислорода; BASI (Bile acid synthesis intermediates) — промежуточные продукты синтеза желчных кислот; BCFA-CoA (Branched chain fatty acyl CoA) — ацил-КоА жирных кислот с разветвленной цепью; PMP (peroxisomal membrane proteins) — пероксисомные мембранные белки; VLCFA-CoA (Very long chain fatty acyl-CoA) — ацил-КоА жирных кислот с очень длинной цепью.

***Fig. 3.* Schematic representation of peroxisomal functions (created by the author).**
ROS — Reactive Oxygen Species; BASI — Bile Acid Synthesis Intermediates; BCFA-CoA– Branched-chain fatty acyl-CoA; PMP — Peroxisomal Membrane Proteins; VLCFA-CoA — Very Long Chain Fatty Acyl-CoA.

Функции пероксисом

Ферменты пероксисом синтезируются на рибосомах ЭПР и впоследствии, посредством специфических сигнальных белков, обеспечивающих распознавание мембраны пероксисомы и трансмембранный транспорт, доставляются внутрь органеллы. [21] **(табл. 1)**. Определенные ферменты, содержащиеся внутри пероксисомы, используя молекулярный кислород, удаляют атомы водорода из определенных органических субстратов в окислительной реакции, образуя перекись водорода (H_2O_2), которая сама по себе токсична [2]. Другой пероксисомный фермент — каталаза использует H_2O_2 для окисления ряда субстратов, включая фенолы, муравьиную кислоту, формальдегид и спирт, посредством реакции перекисного окисления. Эта реакция важна для клеток печени и почек, где пероксисомы обезвреживают различные токсичные вещества, попадающие в кровь. Около 25% этанола, потребляемого человеком в виде алкогольных напитков, окисляется таким путем до ацетальдегида [2, 21]. Кроме того, когда в клетке в значительных количествах накапливается избыток перекиси водорода (H_2O_2), образующегося при расщеплении ряда различных соединений (окислительный стресс), каталаза преобразует ее в H_2O **(см. табл. 1)**.

Пероксисомы необходимы для функционирования многих систем органов. Они активно участвуют в деградации жирных кислот — β-окислении, когда на каждом этапе этого процесса алкильная цепь жирной кислоты укорачивается на два атома углерода с высвобождением ацетил-КоА с последующим экспортом его в цитозоль. В пероксисомах также протекает α-окисление, используемое для расщепления разветвленных цепей жирных кислот, которые не могут подвергаться β-окислению из-за наличия метильной группы у β-атома углерода [2, 22] **(рис. 3)**.

Фермент каталаза, входящий в состав пероксисом, участвует (катализирует) в окислительно-восстановительных реакциях. Показано, что АФК представляют собой химические вещества, которые неизбежно образуются при использовании энергии для необходимых клеточных процессов. Они являются окислителями, поскольку в качестве таковых могут способствовать различным типам повреждения клеток, если

Таблица 1. **Пероксисомные ферменты и их функции [22]**

Table 1. **Peroxisomal enzymes and their functions [22]**

Фермент	Биохимические реакции, индуцируемые ферментами	Характеристика изменений	Вызываемые патологические изменения
ACOX1 DBP ACAA1 [SCPX]	β-окисление прямых, очень длинноцепочечных (⩾C22) жирных кислот	Укорочение цепи очень длинноцепочечных жирных кислот, конечный этап синтеза докозагексаеновой кислоты	Накопление в тканях очень длинноцепочечных жирных кислот вызывает повреждение мозга, нервов и надпочечников. Дефицит докозагексаеновой кислоты влияет на функцию мозга и зрение
ACOX2 DBP SCPX	β-окисление метил-разветвленной жирной кислоты (пристановой) и предшественников желчной кислоты C27, ди- и тригидроксихолестановых кислот	Укорочение цепи пристановой кислоты и ди- и тригидроксихолестановых кислот использует другую оксидазу, чем та, которая используется при укорочении прямой цепи	Накопление пристановой кислоты влияет на мозг и нервы. Повышенный уровень ди- и тригидроксихолестановых кислот оказывает гепатотоксическое действие
ACOX1 LBP [DBP] ACAA1 [SCPX]	β-окисление дикарбоновых жирных кислот	Укорочение цепи дикарбоновых кислот использует L-бифункциональный белок в отличие от D-бифункционального белка, используемого при укорочении прямой цепи	Неизвестно
PHYH	α-окисление жирной кислоты с метилразветвленной цепью (фитановой)	Деградация фитановой кислоты требует дополнительного α-окисления перед тем, как войти в β-окислительный путь в качестве пристановой кислоты	Накопление фитановой кислоты в тканях вызывает дегенерацию сетчатки, мозжечковую атаксию, периферическую нейропатию
AMACR	Рацемизация пристановой и ди- и тригидроксихолестановой кислот из (R) в (S) энантиомеры	β-окисление требует (S) энантиомеров пристаноил-KoA и C27-желчных ацил-KoA	Вызывает накопление в тканях (R) форм пристановой кислоты и ди- и тригидроксихолестановых кислот (и вторичное повышение содержания фитановой кислоты)
GNPAT AGPS FAR1 [FAR2]	Биосинтез простых эфиров фосфолипидов (плазмалогенов)	Начальные этапы синтеза плазмалогена происходят в пероксисоме	Дефицит вызывает дисплазию скелета, катаракту, замедление роста и умственную отсталость
AGXT	Детоксикация глиоксилата	Предотвращает превращение глиоксилата в токсичный метаболит оксалат	Накопление оксалата приводит к образованию оксалатных камней в почках
ChAT	Детоксикация перекиси водорода	Требуется для катаболизма перекиси водорода, образующейся как побочный продукт ферментов оксидазы	Повышенное окислительное воздействие
PIPOX DAO	Окисление аминокислот L-пипеколиновой и D-аминокислоты	Регулирование деградации лизина через L-пипеколиновую кислоту и уровни D-серина и глицина	Уровни пипеколиновой кислоты используются в качестве биомаркера дисфункции пероксисом, но связь с процессами заболевания неизвестна

Примечание. Избыток ферментов указан в квадратных скобках. ACOX1 — ацил-KoA-оксидаза 1; ACOX2 — ацил-KoA-оксидаза 2; DBP — D-бифункциональный белок; LBP — липополисахаридсвязывающий белок; ACAA1 — ацетил-KoA-ацилтрансфераза 1 (пероксисомная тиолаза); SCPX — стерол-переносящий белок-пероксисомная тиолаза; PHYH — фитанил-KoA-гидроксилаза; AMACR — альфа-метилацил-KoA-рацемаза; GNPAT — глицеронфосфат O-ацилтрансфераза (дигидроксиацетонфосфатацилтрансфераза); AGPS — алкилглицеронфосфатсинтаза (алкил-дигидроксиацетонфосфатсинтаза); FAR1 — жирная ацил-KoA-редуктаза 1; FAR2 — жирная ацил-KoA-редуктаза 2; AGXT — аланин-глиоксилатаминотрансфераза; ChAT — холин ацетил трансфераза (каталаза); PIPOX — оксидаза пипеколиевой кислоты; DAO — оксидаза D-аминокислот.

Note: Excess enzymes are indicated in brackets [ ]. Full enzyme names: ACOX1 — Acyl-CoA oxidase 1; ACOX2 — Acyl-CoA oxidase 2; DBP — D-bifunctional protein; LBP — Lipopolysaccharide-binding protein; ACAA1 — Acetyl-CoA acyltransferase 1 (peroxisomal thiolase); SCPX — Sterol carrier protein X (peroxisomal thiolase); PHYH — Phytanoyl-CoA hydroxylase; AMACR — Alpha-methylacyl-CoA racemase; GNPAT — Glyceronephosphate O-acyltransferase (dihydroxyacetone phosphate acyltransferase); AGPS — Alkylglycerone phosphate synthase (alkyl-dihydroxyacetone phosphate synthase); FAR1 — Fatty acyl-CoA reductase 1; FAR2 — Fatty acyl-CoA reductase 2; AGXT — Alanine-glyoxylate aminotransferase; ChAT — Choline acetyltransferase (catalase); PIPOX — Pipecolic acid oxidase; DAO — D-amino acid oxidase.

их не поддерживать в относительно низких концентрациях. Тем не менее эти окислительные реакции жизненно важны для клеток всех органов. АФК могут быть вредными, но игнорировать молекулы, служащие их предшественниками, невозможно. Поэтому важно изучение того, как пероксисомы достигают баланса между выработкой необходимого количества АФК и выведением их избытка и ферментов, которые их продуцируют, прежде чем они поднимутся до уровней, которые могут принести больше вреда, чем пользы клетке в целом и пероксисоме в частности.

Метаболическая функция пероксисом, заключающаяся в окислении жирных кислот, практически повсеместна среди всех видов клеток. Установлено, что перок-

сисомные и митохондриальные системы β-окисления служат разным целям, катализируя окисление различных типов жирных кислот, и установлена уникальная роль пероксисом в их гомеостазе [2, 13, 22—24].

Фермент оксидаза D-аминокислот играет важную роль в метаболизме микроорганизмов, а также в утилизации эндогенных D-аминокислот, регулируя работу нервной системы.

Показана роль пероксисом в клеточном метаболизме и идентификации связывающих белков, необходимых для приведения пероксисом в тесный контакт с другими органеллами с целью переноса метаболитов из одной органеллы клетки в другую. Установлено, что пероксисомы органоспецифичны и в различных органах играют дифференцированные роли, а также они чрезвычайно важны в противовирусной сигнализации и в цикле заражения различными вирусами [2]. Роль пероксисом в клеточном противовирусном ответе стала ясна после открытия того, что митохондриальные противовирусные сигнальные белки (mitochondrial antiviral signaling protein — MAVS) локализуются не только в митохондриях и митохондриально-ассоциированных мембранах, но и в пероксисомах [2, 25—27]. Пероксисомы признаны ключевыми сигнальными компонентами в клеточном противовирусном иммунитете. В ответ на вирусные инфекции клетки-хозяева активируют мощную сеть сигнальных процессов, которые приводят к экспрессии интерферонов (IFN), генов, стимулируемых IFN (ISG), и провоспалительных цитокинов, которые подавляют репликацию вируса и ограничивают инфекцию. Этот противовирусный ответ запускается посредством распознавания различных молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs), набором мембраносвязанных или цитоплазматических рецепторов хозяина, распознающих эти паттерны (pattern-recognition receptors — PRR) [28]. В зависимости от вируса и распознанаанных PAMPs инфекция может активировать передачу сигналов с Toll-подобных рецепторов (TLR), цитозольных ДНК-сенсорных сигналов и/или цитозольных РНК-сенсорных сигналов [28].

Вирусы обладают огромной способностью мутировать и приспосабливаться к клеточным реакциям. Поэтому неудивительно, что некоторые вирусы имеют специальные механизмы, направленные на подавление пероксисомозависимого противовирусного ответа. Есть вирусы, которые включают нацеливание вирусных белков на мембрану пероксисом и последующее вмешательство в дальнейшие сигнальные процессы, в то время как другие включают специфическую модуляцию биогенеза и/или метаболизма пероксисом. Некоторые из этих процессов включают вирусные белки, которые влияют как на пероксисомную, так и на митохондриальную передачу сигналов MAVS, но специфические механизмы, задействованные в этих двух органеллах, не всегда одинаковы, и необходимы дальнейшие исследования этих сложных механизмов взаимодействия.

Вирусы для воспроизведения и размножения полностью зависят от механизмов репликации в клетках хозяина. При заражении вирусный геном реплицируется, транскрибируется и транслируется в вирусные белки, которые затем собираются вместе с геномом и другими вирусными компонентами в новые вирусные частицы. Некоторые вирусы также приобретают липидную оболочку, полученную из мембран органелл клетки-хозяина или плазматической мембраны. На протяжении этих различных фаз вирусы активно модулируют метаболизм клетки-хозяина в своих собственных интересах, и в зависимости от вируса используются специфические органеллы клетки-хозяина, способствующие правильному образованию новых вирусных частиц и распространению инфекции на соседние клетки. Показано, что важную роль в вирусных инфекциях играют пероксисомы, а различные вирусы модулируют биогенез и метаболизм пероксисом, способствуя образованию вирусных частиц и плавному течению их жизненного цикла. Так, заражение цитомегаловирусом (ЦМВ) вызывает повышение регуляции экспрессии Pex3, Pex16, Pex13 и Pex14 и снижение вирусных титров при подавлении Pex3. Кроме того, инфекция ЦМВ увеличивает количество пероксисом и изменяет морфологию органелл, в основном на поздних стадиях инфекции. Усиление биогенеза пероксисом сопровождается активацией их метаболических функций, в основном связанных с увеличением продукции плазмалогенов, необходимых для сборки вириона ЦМВ. Показано, что инфекция ЦМВ перестраивает метаболизм клетки хозяина, что приводит к увеличению синтеза VLCFA, необходимых для производства инфекционных вирусных частиц, а содержащийся в ЦМВ антиапоптотический белок vMIA отвечает за ингибирование сигнализации MAVS на уровне пероксисом и митохондрий.

Таким образом, вызывает интерес вопрос: может ли стимуляция пероксисомного β-окисления VLCFA или ингибирование удлинения жирных кислот для снижения концентрации VLCFA действовать как стратегия борьбы не только с ЦМВ, но и с другими вирусами, которые демонстрируют эту зависимость?

Инфицирование вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV-1) также приводит к увеличению числа пероксисом и изменению морфологии органелл, в основном на поздних стадиях инфекции. HSV-1 также способен ограничивать пероксисомную сигнализацию MAVS через свой белок VP16, хотя конкретный механизм еще предстоит изучить.

Увеличение числа пероксисом и изменение их метаболизма для поддержания инфекции и установления латентного состояния в инфицированных клетках также отмечено при латентной инфекции вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ).

РНК-содержащий вирус гепатита С (HCV) приводит к нарушению метаболизма пероксисом и внутриклеточному накоплению VLCFA, что согласуется с образованием внутрипеченочных липидных капель, которые необходимы для сборки вирусных частиц. Кроме того, HCV расщепляет пероксисомный MAVS.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить причину таких различных пероксисом-зависимых реакций на IFN, они могут отражать адаптацию к различным инфекционным факторам, клеткам и/или тканям. Необходимы также дополнительные исследования для определения общих и отличных друг от друга путей, активируемых пероксисомным и митохондриальным MAVS, а также специфических фрагментов органелл, которые определяют наблюдаемые различия.

Особенно важную роль пероксисомы играют в нервных клетках, в том числе в головном мозге. Пероксисомы служат местом синтеза плазмалогенов, представляющих собой особый тип молекул эфирных глицерофосфолипидов, которые включены в плазматические мембраны клеток определенных тканей, в том числе тканей сердца и нейронов центральной нервной системы. Плазмалогены являются ключевым компонентом миелина, который необходим для нормальной передачи нервных импульсов. Повреждение миелина может привести к таким заболеваниям, как рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз [2].

Основными центрами детоксикации в организме являются печень и почки. Эти органы характеризуются высокой плотностью химических реакций и сопутствующим высоким накоплением потенциально вредных продуктов жизнедеятельности. В почках особый фермент AGXT (alanine-glyoxylate aminotransferase), обычно встречающийся в пероксисомах, помогает предотвратить образование почечных конкрементов.

Помимо своей деградационной роли система пероксисомного β-окисления также имеет биосинтетическую роль. Это особенно касается биосинтеза полиненасыщенной докозагексаеновой жирной кислоты, а также биосинтеза первичных желчных кислот — холевой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК), на которые приходится 70% состава желчи, имеющей решающее значение для правильного усвоения в желудочно-кишечном тракте жиров, жирорастворимых витаминов и веществ, которые легко растворяются в жирах, таких как витамин B_{12} [2].

Синтез ХК и ХДХК в печени в качестве конечных продуктов метаболизма холестерина включает участие нескольких ферментов, локализованных в различных субклеточных компартментах, включая пероксисому. Промежуточные продукты синтеза желчных кислот — дигидроксихолестановая (ДГХК) и тригидроксихолестановая (ТГХК) кислоты образуются из холестерина посредством сложной серии ферментативных реакций, активируются до эфиров ДГХК-КоА и ТГХК-КоА в ЭПР, а затем перемещаются в пероксисомный матрикс. Попав внутрь пероксисомы, эфиры ДГХК-КоА и ТГХК-КоА подвергаются одному раунду β-окисления, тем самым образуя трехуглеродную единицу пропионил-КоА плюс ХДХК-КоА и ХК-КоА соответственно. Впоследствии ХДХК-КоА и ХК-КоА подвергаются амидированию и фрагмент КоА в этих эфирах заменяется либо таурином, либо глицином для образования тауро-/гликохенодезоксихолевой кислоты и тауро-/гликохолевой кислоты. Фермент, катализирующий эту реакцию, — это желчная кислота-CoA: ацилтрансфераза аминокислот, которая является истинным пероксисомным ферментом. После экспорта из пероксисомы тауро- и гликоконъюгаты ХДХК и ХК выводятся из гепатоцита и попадают в желчь [2, 22].

В то время как пероксисомы, присутствующие в различных клетках и тканях человека, способны окислять жирные кислоты и синтезировать эфирные липиды, только печеночные пероксисомы катализируют синтез желчных кислот и детоксицируют глиоксилат в глицин [1].

Таким образом, пероксисомы участвуют в реакциях образования и разложения жирных кислот, желчных кислот, холестерина. Они также могут выполнять функции окисления различных органических веществ. Содержащиеся в пероксисомах ферменты помогают разлагать материалы, извлекаемые пероксисомой из окружающей цитоплазмы, в том числе отходы бесчисленных метаболических реакций, которым клетка подвергается в любой момент для продолжения самого процесса жизни [2].

Правильное функционирование пероксисом в метаболизме требует согласованного взаимодействия с другими субклеточными органеллами, включая митохондрии, лизосомы, ЭПР, липидные капли и цитозоль. Метаболический альянс между пероксисомами и другими органеллами требует активного участия связывающих белков для физического сближения органелл, тем самым достигая эффективной передачи метаболитов [2]. При взаимодействии пероксисом с липидными каплями происходит перенос жирных кислот из липидных капель в пероксисомы [23]. Контакт лизосомы с пероксисомой катализирует перенос холестерина из лизосомы в пероксисому [24]. Очень длинноцепочечные жирные кислоты происходят не только из липидных капель и лизосом, но и из ЭПР, где они синтезируются путем удлинения цепи более короткоцепочечных жирных кислот. А взаимодействие пероксисом с ЭПР способствует переносу этих жирных кислот в пероксисомы путем объединения этих двух органелл.

В то время как взаимодействие пероксисом с липидными каплями, ЭПР и лизосомами важно с точки зрения ввода субстратов в пероксисому для β-окисления, взаимодействие с митохондриями имеет решающее значение для вывода конечных продуктов пе-

роксисомного β-окисления. Кроме того, митохондрии содержат MAVS, который активируется путем взаимодействия с рецепторами, подобными ретино-индуцируемому гену I (*RIG-I*), такими как RIG-I и MDA5, которые перемещаются к этим органеллам после распознавания вирусной РНК в цитоплазме инфицированной клетки. Активированный MAVS запускает серию дальнейших сигнальных процессов, кульминацией которых является выработка интерферонов (IFNs) и генов, стимулируемых IFN (IFN-stimulated genes — ISG) [6].

Не так много известно о сигнальных процессах, инициируемых пероксисомными MAVS. Однако между этими двумя процессами выявлены ключевые различия в их кинетике и конечных продуктах. Показано, что в то время как пероксисомные MAVS активируют быструю, но кратковременную, независимую от IFN I типа экспрессию ISG, митохондриальные MAVS запускают замедленную, но устойчивую продукцию ISG, которая зависит от IFN I типа [25]. Кроме того, пероксисомы идентифицированы как ключевые сигнальные компоненты, с помощью которых стимулируется экспрессия IFNs III типа — класса IFNs, играющих тканеспецифическую роль в противовирусном иммунитете [26]. Сообщалось об экспрессии IFNs как I типа, так и III типа при передаче сигналов пероксисомным MAVS [27].

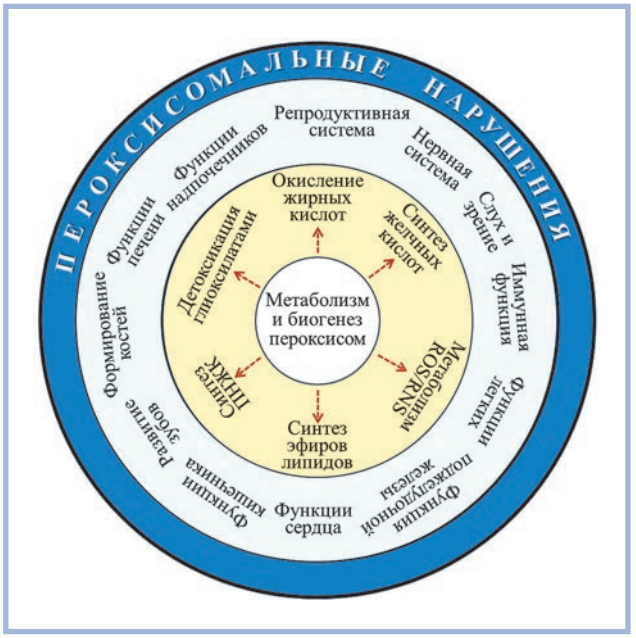


***Рис. 4.* Влияние пероксисом на функции организма и возможные пероксисомные нарушения [2].**
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ROS — активные формы кислорода; RNS — активные формы азота.

***Fig. 4.* The influence of peroxisomes on body functions and potential peroxisomal disorders [2].**
PUFAs — Polyunsaturated fatty acids; ROS — Reactive oxygen species; RNS — Reactive nitrogen species.

Пероксисомы и болезни

Важность пероксисом для здоровья человека подтверждается существованием группы обычно тяжелых заболеваний, вызванных нарушением одной или нескольких пероксисомных функций **(рис. 4)**.

Пероксисома участвует в катаболизме широкого спектра веществ, продуцирующихся в клетках различных органов в результате их жизнедеятельности. Поэтому нарушения функции пероксисом сопровождаются многочисленными нарушениями обмена веществ, а также аномалиями развития.

При нарушениях биогенеза пероксисом (НБП) обнаружена генетическая гетерогенность, включающая 14 групп комплементации, в том числе расстройства спектра Целлвегера и ризомелическую точечную хондродисплазию. Идентифицированы 14 генов, ответственных за нарушения пероксисомного биогенеза, которые называются генами пероксинов (*PEX*) **(табл. 2)**. Пероксины подразделяются на три группы: 1) Pex3, Pex16 и Pex19, которые необходимы для сборки мембран пероксисом; 2) 10 пероксинов, которые необходимы для импорта матриксного белка; 3) различные изоформы Pex11, а именно Pex11a, Pex11β и Pex11γ, которые участвуют в делении пероксисом вместе с динамино-подобным белком 1, фактором деления митохондрий (Mff) и митохондриальным белком деления 1 (Fis1) [29].

Однако, несмотря на идентификацию пероксинов, некоторые аспекты функционирования пероксисом остаются до конца не изученными. Биогенез, деление и созревание пероксисом посредством импорта белков в пероксисомный матрикс зависят от набора пероксиновых белков (Pex) [30]. Мутации в генах, кодирующих белки Pex, нарушают биогенез и функцию пероксисом и лежат в основе целого спектра клинических нарушений, известных как НБП, и образуют генетически гетерогенную группу аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний с генерализованным дефектом функционирования пероксисом из-за специфического дефекта в одном из процессов, участвующих в их биогенезе [29].

По сравнению с дефицитами одного фермента, при которых дефектны только одна или несколько специфических пероксисомных метаболических функций, НБП, которые возникают из-за дефекта в импорте белков в пероксисомную мембрану и/или матричного белка, обычно проявляются множественными дефектными пероксисомными функциями, что приводит к характерным нарушениям биохимических параметров, включая специфические профили метаболитов, которые можно использовать для лабораторной диагностики. У пациентов с НБП из-за дефекта деления пероксисом биохимические изменения часто минимальны или даже отсутствуют.

До сих пор не выявлено ни одного НБП из-за дефекта пексофагии. Однако сообщалось, что в клет-

Таблица 2. **Гены *PEX*, участвующие в биогенезе пероксисом и ответственные за расстройства, связанные с дефицитом пероксисом [29]**

Table 2. PEX **genes involved in peroxisome biogenesis and responsible for peroxisome deficiency disorders [29]**

Ген	Заболевания, вызванные нарушениями биогенеза пероксисом	Участие в биогенезе пероксисомной мембраны**
PEX1	СЦ, НАЛД*, ДБР*	+
PEX2	СЦ, ДБР*	+
PEX3	СЦ	–
PEX5	СЦ, НАЛД	+
PEX6	СЦ, НАЛД*	+
PEX7	РХДП	+
PEX10	СЦ, НАЛД	+
PEX11β	СЦ	+
PEX12	СЦ, НАЛД, ДБР	+
PEX13	СЦ, НАЛД*	+
PEX14	СЦ	+
PEX16	СЦ	–
PEX19	СЦ	–
PEX26	СЦ, НАЛД*, ДБР*	+

Примечание. * — температуро-чувствительный фенотип. ** — биогенез пероксисомной мембраны: нормальная сборка (+) или сборка нарушена (–). ДБР — детская болезнь Рефсума; НАЛД — неонатальная адренолейкодистрофия; РХДП — ризомелическая хондродисплазия; СЦ — синдром Целлвегера.

Note. *— Temperature-sensitive phenotype. ** — Peroxisomal membrane biogenesis: normal assembly (+) or impaired assembly (–). DBR — Infantile Refsum disease; NALD — Neonatal adrenoleukodystrophy; RHCD — Rhizomelic chondrodysplasia punctata; ZS — Zellweger syndrome.

ках некоторых пациентов с синдромом Целлвегера индуцируется пексофагия, вероятно, для удаления нефункциональных пероксисом [13].

Как отмечено ранее, НБП делятся на два различных синдрома: спектр синдрома Целлвегера и спектр ризомелической точечной хондродисплазии (РТХД).

РТХД — это крайне редкое наследственное заболевание, вызванное нарушением способности синтезировать плазмалогены — винилэфирные мембранные фосфолипиды, которые играют важную роль в поддержании правильной структуры и функции клеточной мембраны. Сообщалось, что мутации в пяти генах, связанных с биосинтезом плазмалогена, лежат в основе ризомелической хондродисплазии. Наиболее распространенный вариант РТХД — это хондродисплазия 1-го типа, которая вызывается мутациями в гене *PEX7*, кодирующем рецептор Pex7, ответственный за импорт алкилглицеронфосфатсинтазы в пероксисому [2, 21]. Другие варианты заболевания вызваны мутациями в одном из трех генов, кодирующих пероксисомноактивные ферменты, которые выполняют начальные этапы в пути биосинтеза плазмалогена: глицерофосфат-О-ацилтрансферазу и редуктазу жирных спиртов 1 [2, 22, 31] **(см. табл. 1)**. Зарегистрирована специфическая мутация в гене *PEX5* в двух семьях, и она классифицирована как RCDP5. Эта мутация привела к нарушению связывания Pex5 с рецептором Pex7, что вызвало проблемы в области распознающего белка, то есть с пероксисомным нацеливанием [32]. Во всех случаях результатом этих мутаций является сильно сниженная способность синтезировать плазмалогены.

Отличительными характеристиками проявлений заболевания являются скелетная дисплазия, врожденная катаракта и значительная задержка роста и развития. Скелетная дисплазия включает проксимальное укорочение длинных трубчатых костей (ризомелия) и аномальную минерализацию пластин роста (точечная хондродисплазия), что приводит к ограниченной подвижности суставов. Корреляции между типом ризомелической хондродисплазии и фенотипической тяжестью заболевания не выявлено, однако существует прямая корреляция между фенотипической тяжестью и остаточными уровнями плазмалогенов в крови [2, 33—36]. Выживаемость пациентов сильно варьирует в зависимости от тяжести симптомов. Сообщалось, что около 75% людей доживают до пятидесятилетнего возраста [33], а смерть наступает вследствие проблем с дыханием [2].

Несмотря на знание генетических причин РТХД, информации о распространенности этого заболевания очень мало. Общепринятое значение распространенности составляет менее 1 на 100 тыс. новорожденных [37]. Наиболее часто идентифицируемым вариантом у пациентов с ризомелической хондродисплазией, включая многих гомозиготных пациентов, является мутация в гене *PEX7*, c.875T > A, p.Leu-292Ter (rs1805137) [33, 37]. За исключением мутации в гене *Pex7*, лежащей в основе большинства случаев РТХД, большинство других мутаций в гене *PEX* приводят к генерализованной дисфункции пероксисом и фенотипу спектра синдрома Целлвегера (peroxisome biogenesis disorders — Zellweger syndrome spectrum, PBD-ZSS) [38]. Метаболические нарушения, возникающие при PBD-ZSS, часто влияют на развитие многих органов, включая мозг, печень, почки и мышцы.

Синдром Целлвегера является прототипом группы пероксисомных расстройств, которая в настоящее время включает более 20 различных нарушений, вызванных патогенными вариантами в более чем 30 различных генах. Описаны атипичные фенотипы этих фенотипических групп, то есть полный спектр этих расстройств еще предстоит выявить. Например, в клинических исследованиях описаны пациенты с PBD-ZSS, проявляющимися дефектами дифференцировки Т-клеток [13, 39]. У пациентов выявлена гипоплазия тимуса и слабо развитые зоны, зависящие от Т-клеток, во всех исследованных лимфатических узлах и селезенке. Один пациент болел сепсисом и умер через 7 мес от пневмонии. Сообщалось о новорожденном пациенте с PBD-ZSS, который умер от грамотрицательного молниеносного сепсиса [39]. У младенца было низкое общее количество лейкоцитов в крови, особенно нейтрофилов. Кроме того, описано клиническое исследование 2-ме-

сячного младенца с PBD-ZSS, у которого наблюдались лимфопения, атрофия тимуса и несколько рецидивирующих оппортунистических инфекций [40].

Описанные случаи демонстрируют наличие связи между функцией пероксисом и развитием и функционированием иммунных клеток; неблагоприятные прогнозы у пациентов с PBD-ZSS частично являются следствием дефектного развития иммунитета, что приводит к инфекционным респираторным заболеваниям и сепсису.

Проанализирована роль пероксисом в гемопоэзе при тяжелых нарушениях, связанных с PBD-ZSS. Появились данные, подтверждающие гипотезу о том, что пероксисомы являются органеллами иммунометаболизма и что их активность может регулировать различные аспекты иммунитета в норме и при заболеваниях [3, 13]. В моделях на животных показано, что эфирные липиды, полученные из пероксисом, необходимы для развития и функции нейтрофилов [4]. Эти данные могут частично объяснить, почему у некоторых пациентов с PBD-ZSS наблюдается нейтропения. Сообщалось также, что для образования, дифференцировки и созревания в тимусе инвариантных естественных киллерных Т-клеток (iNKT) необходимы эфирные липиды [41]. Как указывалось выше, пероксисомы непосредственно связаны с фагоцитозом [5], а также с высвобождением цитокинов [6—9] и продукцией иммуноглобулина М (IgM) В-клетками [10].

В исследованиях на животных показано, что мыши *PEX2–/–* несут инсерционную или делеционную мутацию в гене, кодирующем Pex2, убиквитинлигазу [13], которая в случае мутации влияет на импорт пероксисомных ферментов в матрикс, что приводит к НБП [29]. Ранее описана мышь *PEX2–/–*, которая продемонстрировала классические фенотипы развития нервной системы, характерные для PBD-ZSS. Более того, сообщалось, что макрофаги, полученные из костного мозга при мутациях в гене *PEX2–/–*, демонстрируют дефекты фагоцитоза и секреции воспалительных цитокинов при стимуляции патогенами [8].

Таким образом, как клинические исследования, так и исследования на животных моделях позволяют предположить, что иммунные нарушения могут быть характерной чертой PBD-ZSS.

Печень является основным кроветворным органом во время внутриутробного развития плода и резервуаром для выработки иммунных клеток в течение почти недели после рождения [42, 43]. Исходя из этого с целью изучения дефектов кроветворения, вызванных дефицитом пероксисом, которые могут лежать в основе наблюдаемых иммунных нарушений, связанных с PBD-ZSS, проведено исследование развития иммунных клеток в печени с использованием секвенирования одноклеточной РНК (scRNAseq). При этом показано, что у мышей с PBD-ZSS в результате мутации в гене *PEX2–/–* имеются дефекты кроветворения, обнаруживаемые в миелоидных и лимфоидных клетках. Кроме того, показано, что метаболизм пероксисом необходим для активации протеинкиназы Cd, которая для эффективной презентации антигена $CD4^+$ Т-лимфоцитам стимулирует поверхностную экспрессию антигенов основного комплекса гистосовместимости класса II (MHC класса II) на дендритных клетках. Это исследование определяет иммунометаболические требования к пероксисомам в дендритных клетках и регуляции презентации антигена, что также имеет значение для активации адаптивного иммунитета [13].

Таким образом, определена потребность в пероксисомах для развития гемопоэза и показано, что тяжелые формы PBD-ZSS представляют собой нарушение кроветворения в печени новорожденных.

Характеристика иммунного ландшафта печени при PBD-ZSS на мышиной модели с мутацией в гене *PEX2–/–* предполагает, что метаболические дисфункции, возникающие из-за сбоя биогенеза пероксисом, вызывают дефекты дифференцировки в иммунной системе детей с PBD-ZSS [13].

За последние 30 лет в нескольких клинических случаях описаны иммунные дефекты в специфических иммунных клетках у молодых пациентов с PBD-ZSS, которые не несли мутации в генах, связанных с иммунодефицитами [13, 39, 44]. Известно, что многие другие метаболические заболевания вызывают иммунологические дефекты: дефицит аденозиндезаминазы приводит к тяжелым комбинированным иммунодефицитам, а семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз вызван изменениями в молекулярных механизмах, участвующих в процессах транспорта везикул и перемещения мембран [13, 41, 45]. Однако показано, что пероксисомы необходимы для развития иммунной системы, и с этой точки зрения не следует недооценивать связь между первичными иммунодефицитами и нарушениями обмена веществ [13]. Кроме того, в многочисленных исследованиях сообщалось, что пероксисома или ее метаболиты контролируют различные функции иммунных клеток и передачу сигналов в ответ на микробные стимулы, такие как фагоцитоз, TLR-опосредованная секреция цитокинов [7, 8], активация MAVS, активность 13 NF-κB и передача сигналов Rho GTPase [3, 8]. Изменение этих сигнальных процессов связано с развитием иммунных нарушений [46—48].

Важность пероксисом в физиологии человека подтверждается существованием группы генетических заболеваний, при которых наблюдается нарушение или дефицит одного пероксисомного фермента, либо НБП, т.е. расстройств спектра Целлвегера.

Учитывая все сказанное выше, а также то, что характеристика пероксисомных заболеваний является неполной, всем пациентам с предполагаемыми или доказанными пероксисомными нарушениями следует проводить иммунофенотипирование, чтобы определить стратегии улучшения состояния при PBD-ZSS. Клиническое исследование, в котором сообщалось об использовании аллогенной трансплан-

тации гемопоэтических стволовых клеток для лечения PBD-ZSS, показало, что она эффективна для снижения уровня VLCFA в сыворотке крови и облегчения симптомов заболевания у детей, но в течение кратковременного наблюдения [49].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также использовалась для лечения X-сцепленной адренолейкодистрофии. Показано, что она обладает хорошей долгосрочной эффективностью в повышении выживаемости пациентов, если применяется на ранней стадии заболевания. Считается, что долгосрочные преимущества аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при X-сцепленной адренолейкодистрофии обусловлены заменой миелоидных клеток донорского происхождения [50], что подтверждает важность выявления и устранения иммунных дефектов при PBD-ZSS.

Печень на 0-й день после рождения представляет собой резервуар клеток, находящихся на разных стадиях развития и плюрипотентности. Это согласуется с данными о том, что печень остается центральным органом для созревания иммунных клеток после рождения [43], поскольку другие участки развития иммунных клеток апластичны в течение первой недели жизни, и что иммунная система новорожденных может полагаться на альтернативные органы для завершения созревания. Окружающая среда печени получает первичные антигены из желудочно-кишечного тракта [51, 52]. Анализ групп иммунных клеток селезенки у мышей дикого типа (WT) с мутациями в гене *PEX2*–/– на 0-й день после рождения методом проточной цитометрии выявил серьезные дефекты кроветворения, связанные с мутациями гена *PEX2*. Эти дефекты были распространены среди циркулирующих популяций. Сообщалось, что немногие мыши с мутациями в гене *PEX2*–/– могли дожить по крайней мере до 10-го дня после рождения [13], они умирали на 0—1-й день после рождения. Предполагается, что разница может быть обусловлена различиями в окружающей среде, вызванными разными животноводческими помещениями [52]. Но это может стать стратегическим объектом для поддержания развития иммунологической реактивности новорожденного на тот период, пока костный мозг и селезенка постепенно заменяют эту функцию [51, 53].

Однако дефекты экспрессии гена *MHC* класса II в дендритных клетках костного мозга, который является маркером дифференцировки, не удалось устранить *in vitro*. Это позволяет предположить, что некоторые процессы дифференцировки клеток постоянно нарушаются и зависят от пероксисом автономным от клеток образом.

Заключение

За последние десятилетия проведено много исследований, касающихся роли пероксисом в здоровье и болезнях человека. В то же время очевидно, что современное состояние знаний о пероксисомах все еще остается неполным. Недостаточно изученным остается протеом пероксисом человека. Технологические разработки, позволяющие получать различные типы клеток человека из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из первичных клеток, таких как культивируемые фибробласты и клетки крови, в сочетании с новыми, гораздо более чувствительными методами протеомного анализа, несомненно, приведут к идентификации новых пероксисомных белков и до сих пор неизвестных их функций. Это тем более актуально, что за последние несколько лет область метаболомного анализа значительно продвинулась вперед. Знания, полученные в результате этих исследований, также будут иметь ключевое значение для понимания роли пероксисом в различных тканях.

Несомненно, актуальным является дальнейшее изучение роли пероксисом при вирусных инфекциях. Вирусы подавляют биогенез и метаболизм пероксисом, препятствуя клеточному противовирусному ответу на ранних стадиях инфекции, но стимулируют его усиление на более поздних стадиях. Чтобы разобраться во всех сложных деталях, представлены важные доказательства, которые могут привести к разработке новых методов лечения, связанных с пероксисомами. Результаты исследований о влиянии пероксисом на течение вирусных инфекций подтверждают предположение о том, что модуляция пероксисом может привести к разработке инновационных противовирусных стратегий широкого спектра действия.

В совокупности исследования пероксисом стремительно развиваются и, несомненно, принесут новую захватывающую информацию, включая новые функции пероксисом, имеющие отношение к здоровью и болезням человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annual Review of Biochemistry*. 2006;75:295-332. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133329
2. Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiological Reviews*. 2023;103(1):957-1024. https://doi.org/10.1152/physrev.00051.2021

3. Di Cara F, Savary S, Kovacs WJ, Kim P, Rachubinski RA. The peroxisome: an up-and-coming organelle in immunometabolism. *Trends in Cell Biology*. 2023;33(1):70-86. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.06.001
4. Lodhi IJ, Wei X, Yin L, Feng C, Adak S, Abou-Ezzi G, Hsu FF, Link DC, Semenkovich CF. Peroxisomal lipid synthesis regulates inflammation by sustaining neutrophil membrane phospholipid composition and viability. *Cell Metabolism*. 2015;21(1):51-64. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.002
5. Di Cara F, Sheshachalam A, Braverman NE, Rachubinski RA, Simmonds AJ. Peroxisome-mediated metabolism is required for immune response to microbial infection. *Immunity*. 2018;48(4):832-833. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.035
6. Ferreira AR, Marques M, Ribeiro D. Peroxisomes and innate immunity: antiviral response and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3795. https://doi.org/10.3390/ijms20153795
7. Meghnem D, Leong E, Pinelli M, Marshall JS, Di Cara F. Peroxisomes regulate cellular free fatty acids to modulate mast cell TLR2, TLR4, and IgE-mediated activation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:856243. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856243
8. Nath AS, Parsons BD, Makdissi S, Chilvers RL, Mu Y, Weaver CM, Euodia I, Fitze KA, Long J, Scur M, Mackenzie DP, Makrigiannis AP, Pichaud N, Boudreau LH, Simmonds AJ, Webber CA, Derfalvi B, Hammon Y, Rachubinski RA, Di Cara F. Modulation of the cell membrane lipid milieu by peroxisomal beta-oxidation induces Rho1 signaling to trigger inflammatory responses. *Cell Reports*. 2022;38(9):110433. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110433
9. Vijayan V, Srinu T, Karnati S, Garikapati V, Linke M, Kamalyan L, Mali SR, Sudan K, Kollas A, Schmid T, Schulz S, Spengler B, Weichhart T, Immenschuh S, Baumgart-Vogt E. A new immunomodulatory role for peroxisomes in macrophages activated by the TLR4 ligand lipopolysaccharide. *Journal of Immunology*. 2017;198(6):2414-2425. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601596
10. Muri J, Corak B, Matsushita M, Baes M, Kopf M. Peroxisomes are critical for the development and maintenance of B1 and marginal zone B cells but dispensable for follicular B cells and T cells. *Journal of Immunology*. 2022;208(4):839-850. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100518
11. Hoepfner D, Schildknegt D, Braakman I, Philippsen P, Tabak HF. Contribution of the endoplasmic reticulum to peroxisome formation. *Cell*. 2005;122(1):85-95. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.04.025
12. Schrader M, Costello JL, Godinho LF, Azadi AS, Islinger M. Proliferation and fission of peroxisomes — An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2016;1863(5):971-983. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.024
13. Parsons BD, Medina-Luna D, Scur M, Pinelli M, Gamage GS, Chilvers RA, Hamon Y, Ahmed IHI, Savary S, Makrigiannis AP, Braverman NE, Rodriguez-Alcazar JF, Latz E, Karakach TK, Di Cara F. Peroxisome deficiency underlies failures in hepatic immune cell development and antigen presentation in a severe Zellweger disease model. *Cell Reports*. 2024;43(2):113744. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113744
14. Thoms S. Import of proteins into peroxisomes: piggybacking to a new home away from home. *Open Biology*. 2015;5(11):150148. https://doi.org/10.1098/rsob.150148
15. Schrader TA, Carmichael RE, Islinger M, Costello JL, Hacker C, Bonekamp NA, Weishaupt JH, Andersen PM, Schrader M. PEX11β and FIS1 cooperate in peroxisome division independently of mitochondrial fission factor. *Journal of Cell Science*. 2022;135(13):jcs259924. https://doi.org/10.1242/jcs.259924
16. Williams C, Opalinski L, Landgraf C, Costello J, Schrader M, Krikken AM, Knoops K, Kram AM, Volkmer R, van der Klei IJ. The membrane remodeling protein Pex11p activates the GTPase Dnm1p during peroxisomal fission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(20):6377-6382. https://doi.org/10.1073/pnas.1418736112
17. Motley AM, Ward GP, Hettema EH. Dnm1p-dependent peroxisome fission requires Caf4p, Mdv1p and Fis1p. *Journal of Cell Science*. 2008;121(Pt 10):1633-1640. https://doi.org/10.1242/jcs.026344
18. Sugiura A, Mattie S, Prudent J, McBride HM. Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived pre-peroxisomes. *Nature*. 2017;542(7640):251-254. https://doi.org/10.1038/nature21375
19. Fang Y, Morrell JC, Jones JM, Gould SJ. PEX3 functions as a PEX19 docking factor in the import of class I peroxisomal membrane proteins. *Journal of Cell Biology*. 2004;164(6):863-875. https://doi.org/10.1083/jcb.200311131
20. Eberhart T, Kovacs WJ. Pexophagy in yeast and mammals: an update on mysteries. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018;150(5):473-488. https://doi.org/10.1007/s00418-018-1724-3
21. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Biological functions of plasmalogens. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1299:171-193. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_13
22. Argyriou C, D'Agostino MD, Braverman N. Peroxisome biogenesis disorders. *Translational Science of Rare Diseases*. 2016;1(2):111-144. https://doi.org/10.3233/TRD-160003
23. Chang CL, Weigel AV, Ioannou MS, Pasolli HA, Xu CS, Peale DR, Shtengel G, Freeman M, Hess HF, Blackstone C, Lippincott-Schwartz J. Spastin tethers lipid droplets to peroxisomes and directs fatty acid trafficking through ESCRT-III. *Journal of Cell Biology*. 2019;218(8):2583-2599. https://doi.org/10.1083/jcb.201902061
24. Chu B-B, Liao Y-C, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, Yang H, Miao H-H, Li B-L, Song B-L. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell*. 2015;161(2):291-306. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.019
25. Dixit E, Boulant S, Zhang Y, Lee AS, Odendall C, Shum B, Hacohen N, Chen ZJ, Whelan SP, Fransen M, Nibert ML, Superti-Furga G, Kagan JC. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*. 2010;141(4):668-681. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.018
26. Odendall C, Dixit E, Stavru F, Bierne H, Franz KM, Durbin AF, Boulant S, Gehrke L, Cossart P, Kagan JC. Diverse intracellular pathogens activate type III interferon expression from peroxisomes. *Nature Immunology*. 2014;15(8):717-726. https://doi.org/10.1038/ni.2915
27. Bender S, Reuter A, Eberle F, Einhorn E, Binder M, Bartenschlager R. Activation of type I and III interferon response by mitochondrial and peroxisomal MAVS and inhibition by hepatitis C virus. *PLoS Pathogens*. 2015;11(11):e1005264. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005264
28. Gürtler C, Bowie AG. Innate immune detection of microbial nucleic acids. *Trends in Microbiology*. 2013;21(8):413-420. https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.04.004
29. Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, Tanaka AJ, Okumoto K, Honsho M, Tamura S, Miyata N, Yamashita T, Chung WK, Kuroiwa T. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases. *Journal of Cell Science*. 2020;133(9):jcs236943. https://doi.org/10.1242/jcs.236943
30. Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013;14(12):803-817. https://doi.org/10.1038/nrm3700

31. Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Hallak B, Ekici AB, Sticht H, Schwarze B, Lamont RE, Parboosingh JS, Bernier FP, Abou Jamra R. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *American Journal of Human Genetics*. 2014; 95(5):602-610. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.10.003
32. Barøy T, Koster J, Strømme P, Ebberink MS, Misceo D, Ferdinandusse S, Holmgren A, Hughes T, Merckoll E, Westvik J, Woldseth B, Walter J, Wood N, Tvedt B, Stadskleiv K, Wanders RJ, Waterham HR, Frengen E. A novel type of rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP5, is caused by loss of the PEX5 long isoform. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(20):5845-5854. https://doi.org/10.1093/hmg/ddv305
33. Duker AL, Niiler T, Kinderman D, Schouten M, Poll-The BT, Braverman N, Bober MB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(3):579-583. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61413
34. Bams-Mengerink AM, Koelman JH, Waterham H, Barth PG, Poll-The BT. The neurology of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:174. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-174
35. Duker AL, Niiler T, Eldridge G, Brereton NH, Braverman NE, Bober MB. Growth charts for individuals with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(1):108-113. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37961
36. Itzkovitz B, Jiralerspong S, Nimmo G, Loscalzo M, Horovitz DD, Snowden A, Moser A, Steinberg S, Braverman N. Functional characterization of novel mutations in GNPAT and AGPS, causing rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) types 2 and 3. *Human Mutation*. 2012;33(1):189-197. https://doi.org/10.1002/humu.21623
37. Luisman T, Smith T, Ritchie S, Malone KE. Genetic epidemiology approach to estimating birth incidence and current disease prevalence for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):300. https://doi.org/10.1186/s13023-021-01889-z
38. Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2013;17(3):187-196. https://doi.org/10.1002/ddrr.1113
39. Lucaccioni L, Righi B, Cingolani GM, Lugli L, Della Casa E, Torcetta F, Iughetti L, Berardi A. Overwhelming sepsis in a neonate affected by Zellweger syndrome due to a compound heterozygosis in PEX6 gene: a case report. *BMC Medical Genetics*. 2020;21(1):229. https://doi.org/10.1186/s12881-020-01175-y
40. Fazi C, Lodi L, Magi L, Canessa C, Giovannini M, Pelosi C, Pochiero F, Procopio E, Donati MA, Azzari C, Ricci S. Case Report: Zellweger Syndrome and Humoral Immunodeficiency: The Relevance of Newborn Screening for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:852943. https://doi.org/10.3389/fped.2022.852943
41. Fletcher JM, Jordan MA, Snelgrove SL, Slattery RM, Dufour FD, Kyparissoudis K, Besra GS, Godfrey DI, Baxter AG. Congenic analysis of the NKT cell control gene Nkt2 implicates the peroxisomal protein Pxmp4. *Journal of Immunology*. 2008;181(5):3400-3412. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3400
42. Liang Y, Kaneko K, Xin B, Lee J, Sun X, Zhang K, Feng GS. Temporal analyses of postnatal liver development and maturation by single-cell transcriptomics. *Developmental Cell*. 2022;57(3):398-414.e5. PMID: 35134346; PMCID: PMC8842999. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.01.004
43. Nakagaki BN, Mafra K, de Carvalho É, Lopes ME, Carvalho-Gontijo R, de Castro-Oliveira HM, Campolina-Silva GH, de Miranda CDM, Antunes MM, Silva ACC, Diniz AB, Alvarenga DM, Lopes MAF, de Souza Lacerda VA, Mattos MS, Araújo AM, Vidigal PVT, Lima CX, Mahecha GAB, Madeira MFM, Fernandes GR, Nogueira RF, Moreira TG, David BA, Rezende RM, Menezes GB. Immune and metabolic shifts during neonatal development reprogram liver identity and function. *Journal of Hepatology*. 2018;69(6):1294-1307. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.018
44. Cardoso P, Amaral ME, Lemos S, Garcia P. Zellweger syndrome with severe malnutrition, immunocompromised state and opportunistic infections. *BMJ Case Reports*. 2016;2016:bcr2015214283. https://doi.org/10.1136/bcr-2015-214283
45. Althonaian N, Alsultan A, Morava E, Alfadhel M. Secondary hemophagocytic syndrome associated with COG6 gene defect: Report and review. *JIMD Reports*. 2018;42:105-111. https://doi.org/10.1007/8904_2018_88
46. Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, Rieux-Laucat F, Weil R. NF-kappaB: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:716469. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469
47. Biro M, Munoz MA, Weninger W. Targeting Rho-GTPases in immune cell migration and inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(24):5491-5506. https://doi.org/10.1111/bph.12658
48. Bros M, Haas K, Moll L, Grabbe S. RhoA as a key regulator of innate and adaptive immunity. *Cells*. 2019;8(7):733. https://doi.org/10.3390/cells8070733
49. Chen K, Zhang N, Shao JB, Li H, Li J, Xi JM, Xu WH, Jiang H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for PEX1-related Zellweger spectrum disorder: A case report and literature review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:672187. https://doi.org/10.3389/fped.2021.672187
50. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P. Long-term effect of bone marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *The Lancet*. 2000;356(9231):713-718. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02629-5
51. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2018;15(7):397-411. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z
52. Kawakami K, Matsuo H, Kajitani N, Yamada T, Matsumoto KI. Comparison of survival rates in four inbred mouse strains under different housing conditions: Effects of environmental enrichment. *Experimental Animals*. 2022;71(2):150-160. https://doi.org/10.1538/expanim.21-0118
53. Gola A, Dorrington MG, Speranza E, Sala C, Shih RM, Radtke AJ, Wong HS, Baptista AP, Hernandez JM, Castellani G, Fraser IDC, Germain RN. Commensal-driven immune zonation of the liver promotes host defence. *Nature*. 2021;589(7840):131-136. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2977-2

Поступила 09.12.2024
Received 09.12.2024
Принята в печать 21.01.2025
Accepted 21.01.2025

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 104–110
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011104

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 104–110
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011104

Диагностика и лечение трех синхронных ранних плоскоклеточных карцином пищевода: клинический случай

© А.А. ПАРАТОВСКАЯ, М.Ю. АГАПОВ, Н.А. БЕЛИНСКАЯ, Т.Ф. САВОСТЬЯНОВ, Э.Э. ТОПУЗОВ

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Представить клинический случай эндоскопической диагностики и радикального лечения методом диссекции в подслизистом слое трех синхронных ранних плоскоклеточных злокачественных новообразований пищевода.

Клинический случай. При плановой видеоэзофагогастродуоденоскопии у пациента 63 лет выявлено три неполиповидных эпителиальных образования пищевода в верхней, средней и нижней трети пищевода, наибольшее из которых протяженностью около 3 см занимало две трети окружности пищевода. При гистологическом исследовании определена интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости данных о наличии региональных и/или отдаленных метастазов не было. Консилиумом принято решение об эндоскопическом удалении новообразований в 2 этапа в условиях стационара. Все три эпителиальных образования удалены методом диссекции в подслизистом слое в пределах здоровых тканей единым блоком и отправлены на патоморфологическое исследование. По данным послеоперационного гистологического исследования, во всех трех случаях диагностирована плоскоклеточная карцинома пищевода с инвазией в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (T1a m2) на фоне дисплазии высокой и низкой степени без ангиолимфатической инвазии (LVI–), края иссечения негативные (R0). Уставлен клинический диагноз: синхронный плоскоклеточный рак пищевода T1aN0M0. При контрольном эндоскопическом исследовании выявлены послеоперационные рубцовые изменения пищевода без признаков сужения его просвета. Пациент направлен к врачу-онкологу по месту жительства для динамического наблюдения.

Заключение. Впервые представлен клинический случай трех синхронных ранних плоскоклеточных новообразований пищевода, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии и удаленных радикально методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Ключевые слова: *эндоскопия, новообразования пищевода, плоскоклеточный рак, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, синхронные новообразования.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Паратовская А.А. — https://orcid.org/0000-0003-0692-4696
Агапов М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-6322-6782
Белинская Н.А. — https://orcid.org/0009-0006-3049-2466
Савостьянов Т.Ф. — https://orcid.org/0000-0001-8202-3385
Топузов Э.Э. — https://orcid.org/0000-0002-1700-1128
Автор, ответственный за переписку: Паратовская А.А. — e-mail: a.paratovskaya@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Паратовская А.А., Агапов М.Ю., Белинская Н.А., Савостьянов Т.Ф., Топузов Э.Э. Диагностика и лечение трех синхронных ранних плоскоклеточных карцином пищевода: клинический случай. *Доказательная гастроэнтерология.* 2025;14(1):104–110.
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011104

Diagnosis and treatment of three synchronous early squamous cell carcinomas of the esophagus: case report

© A.A. PARATOVSKAYA, M.YU. AGAPOV, N.A. BELINSKAYA, T.F. SAVOSTYANOV, E.E. TOPUZOV

City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To present a clinical case of endoscopic diagnosis and radical treatment using submucosal dissection for three synchronous early squamous malignant neoplasms of the esophagus.

Case report. A 63-year-old patient undergoing routine video esophagogastroduodenoscopy was found to have three non-polypoid epithelial lesions located in the upper, middle, and lower thirds of the esophagus. The largest lesion measured approximately 3 cm and occupied two-thirds of the esophageal circumference. Histological analysis revealed high-grade intraepithelial neoplasia. A chest and abdominal computed tomography scan showed no evidence of regional or distant metastases. Based on a multidisciplinary oncology team decision, endoscopic removal was performed in two stages. Submucosal dissection was used to excise all three lesions as a single block, with histopathological analysis confirming squamous cell carcinoma limited to the lamina propria

of the mucosa (T1a m2), alongside areas of high- and low-grade dysplasia, without angiolymphatic invasion (LVI -) and with negative resection margins (R0). The patient was diagnosed with synchronous esophageal cancer, staged as T1aN0M0. Follow-up endoscopy revealed postoperative scarring without luminal narrowing. The patient was referred for dynamic follow-up with an oncologist at their local facility.

Conclusion. This is the first reported case of three synchronous early squamous neoplasms of the esophagus, diagnosed by esophagogastroduodenoscopy and treated with radical endoscopic submucosal dissection.

Keywords: *endoscopy, esophageal neoplasms, squamous cell carcinoma, endoscopic submucosal dissection, synchronous neoplasms.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Paratovskaya A.A. — https://orcid.org/0000-0003-0692-4696
Agapov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-6322-6782
Belinskaya N.A. — https://orcid.org/0009-0006-3049-2466
Savostyanov T.F. — https://orcid.org/0000-0001-8202-3385
Topuzov E.E. — https://orcid.org/0000-0002-1700-1128
Corresponding author: Paratovskaya A.A. — e-mail: a.paratovskaya@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Paratovskaya AA, Agapov MYu, Belinskaya NA, Savostyanov TF, Topuzov EE. Diagnosis and treatment of three synchronous early squamous cell carcinomas of the esophagus: case report. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):104–110. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011104

Введение

Рак пищевода является восьмым из наиболее часто диагностируемых видов рака и шестой по значимости причиной смертности от рака во всем мире [1]. С развитием эндоскопии увеличилась выявляемость раннего рака пищевода, который поддается органосохраняющей радикальной хирургии. Предложен широкий спектр хирургических, лекарственных и лучевых методов лечения рака пищевода, при этом эндоскопические органосохраняющие операции связанны с низким риском осложнений (менее 5%) в сочетании с высоким уровнем 5-летней выживаемости (в среднем 97%) [2].

Мы представляем клинический случай трех синхронных первичных ранних плоскоклеточных новообразований пищевода, удаленных радикально методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Следует отметить, что в литературе мы не нашли описания подобных наблюдений.

Клинический случай

Мужчина, 63 года, обратился в СПб ГБУЗ «ГКОД» (главный врач д.м.н., проф. Э.Э. Топузов) для эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с жалобами на периодические боли в эпигастральной области после приема пищи. Ранее к врачу-гастроэнтерологу не обращался, лечение не принимал, не обследовался. Из анамнеза известно, что пациент длительно регулярно употребляет алкогольные напитки, болеет гипертонической болезнью II стадии и сахарным диабетом 2-го типа.

Во время ЭГДС при осмотре в белом свете и узком спектре света (BLI), а также при хромоскопии с 1,5% раствором Люголя выявлены три очаговых изменения пищевода. В верхней трети пищевода (24—27 см от резцов по гибкому эндоскопу) обнаружено эпителиальное образование 0-IIa+IIb типа по Парижской классификации, занимающее две трети окружности пищевода и протяженностью около 3 см, IPCL соответствуют типу B2 по классификации JES. В средней трети пищевода (30—32 см от резцов) выявлено эпителиальное образование 0-IIb типа, занимающее четвертую часть окружности пищевода и протяженностью до 2 см, IPCL соответствуют типу B1 по JES. В нижней трети пищевода (33—36 см от резцов) обнаружено эпителиальное образование 0-IIb+IIa типа, занимающее треть окружности пищевода и протяженностью до 3 см, IPCL соответствуют типу B1 по JES. Все новообразования имели четкую демаркацию и розовую окраску поверхности после хромоскопии с 1,5% раствором Люголя — pink sign **(рис. 1)**. Выполнена эндоскопическая щипцовая биопсия из каждого эпителиального образования пищевода — по два биоптата стандартными биопсийными щипцами. При гистологическом исследованим биоптатов в верхней и нижней третях пищевода диагностирована плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени, в средней трети пищевода — плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия легкой степени.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, признаки регионарного или отдаленного метастазирования не найдены. Консилиумом принято решение об эндоскопическом удалении (методом диссекции в подслизистом слое) в 2 этапа эпителиальных образований пищевода с целью морфологической диагностики, Т-стадирования, оценки факторов риска метастазирования и, возмож-

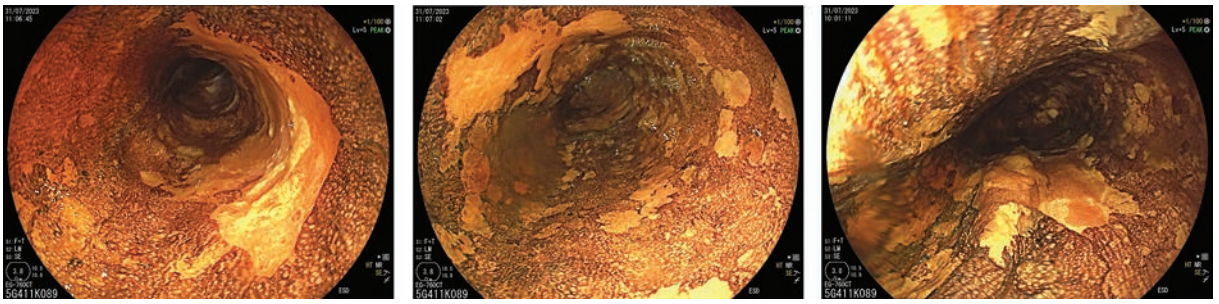


Рис. 1. **Три эпителиальных образования пищевода при хромоскопии 1,5% раствором Люголя (в дистальном направлении).**

Fig. 1. **Chromoendoscopy with 1.5% Lugol's solution showing three epithelial lesions in the esophagus (viewed distally).**

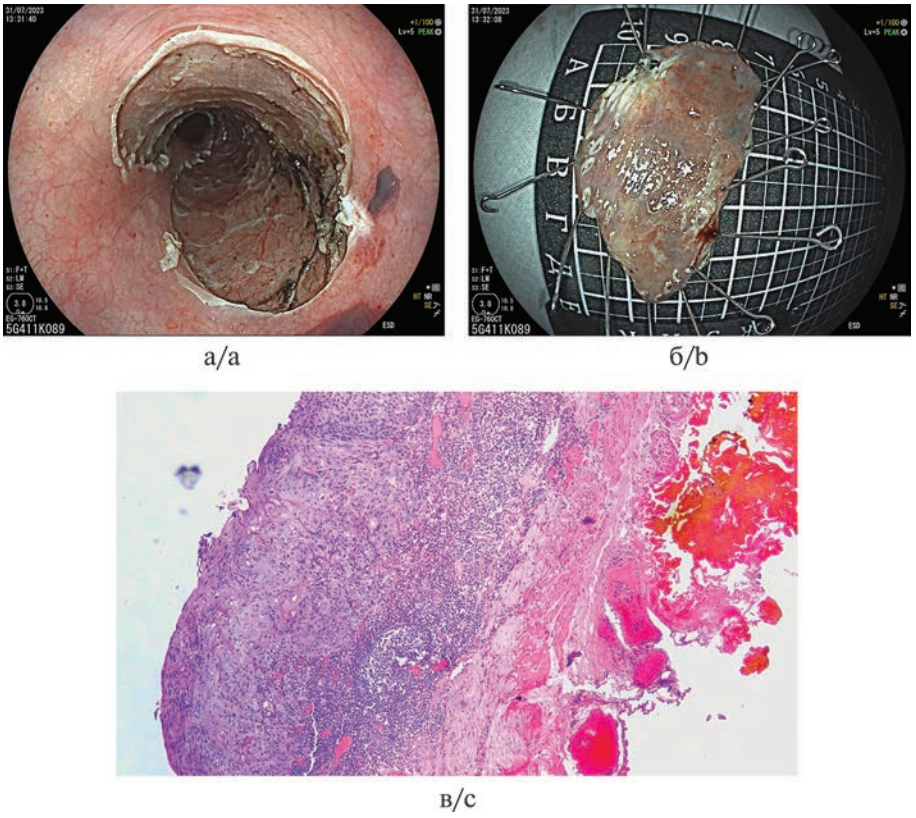


Рис. 2. **Послеоперационная рана верхнегрудного отдела пищевода после эндоскопической диссекции в подслизистом слое (а); макропрепарат (б); гистологический препарат (в).**

Fig. 2. **Postoperative wound in the upper thoracic esophagus following endoscopic submucosal dissection: a — photograph of the wound; b — macroscopic specimen; c — histological specimen.**

но, радикального лечения. На первом этапе планировалось удалить два наибольших эпителиальных образования — в верхней и нижней третях пищевода. На втором этапе, через 1,5 мес после первой операции, предполагалось выполнить удаление третьего эпителиального образования пищевода — в его средней трети с лечением стриктуры пищевода при ее возникновении.

Пациент был госпитализирован в торакальное отделение. Под эндотрахеальным наркозом выполнена хромоскопия пищевода с 1,5% раствором Люголя для четкой визуализации границ образований. Выполнена разметка их границ с отступом в среднем 4—5 мм от видимого края опухоли. Диссекцию в подслизистом слое выполняли по стандартной методике: 1) подслизистый лифтинг раствором индигокармина с гелофузином; 2) циркулярный разрез, начиная с дистального края новообразования; 3) диссекция в подслизистом слое. Выполнено удаление в преде-

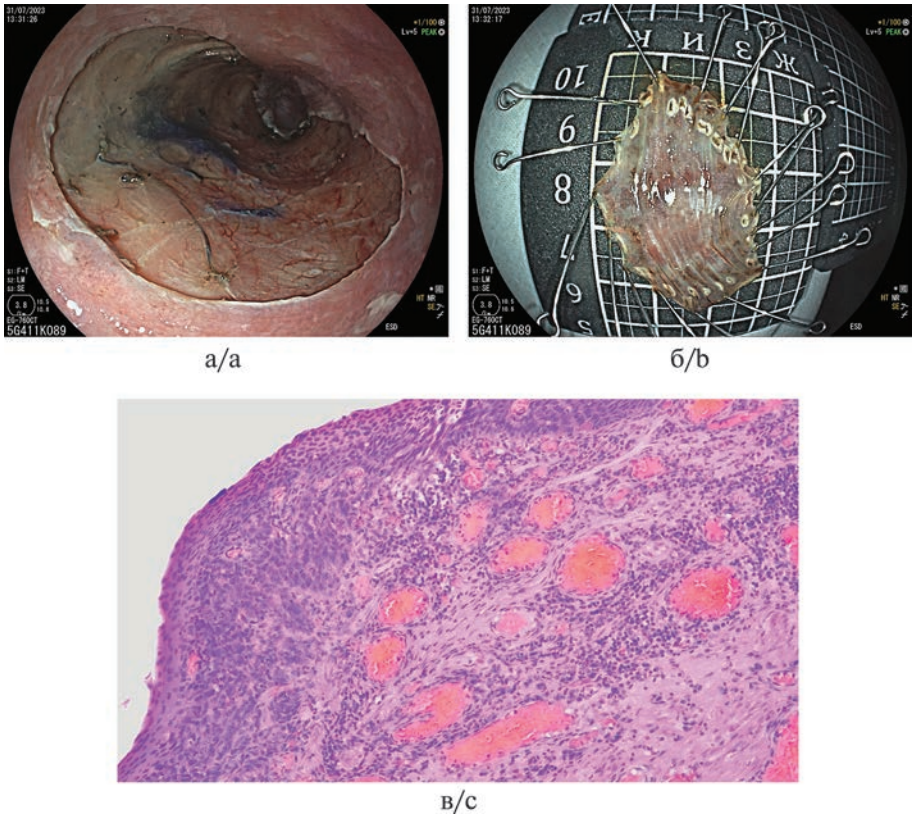


Рис. 3. **Послеоперационная рана нижнегрудного отдела пищевода после эндоскопической диссекции в подслизистом слое (а); макропрепарат (б); гистологический препарат (в).**

Fig. 3. **Postoperative wound in the lower thoracic esophagus following endoscopic submucosal dissection: a — photograph of the wound; b — macroscopic specimen; c — histological specimen.**

лах видимых здоровых тканей единым блоком двух новообразований, начиная с дистального отдела пищевода **(рис. 2—5)**. Использовали эндоскоп EG-760Z («Fujifilm Corporation», Япония), нож DualKnife 1,5 мм («Olympus Medical Systems Corp.», Япония). Общие размеры препаратов составляли 50×35 мм (проксимальное направление) и 40×25 мм (дистальное направление), препараты растянуты и фиксированы на планшетке **(см. рис. 2а, 2б**, **3а, 3б)**. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалось однократное повышение температуры до 38°С — на 2-е сутки после операции, жалобы пациент предъявлял на тупые боли за грудиной, на 2-е сутки выполнена рентгеноскопия с водорастворимым контрастом, признаки перфорацию пищевода не обнаружены. Разрешено принимать жидкую пищу в первые 14 дней, далее постепенно возвращаться к обычному питанию, перед каждым приемом пищи рекомендовано принимать антациды с анестетиком в течение 2 нед. Учитывая наличие дефекта слизистой оболочки, занимающего более 90% окружности в верхнегрудном отделе пищевода, с целью профилактики возникновения рубцовой стриктуры назначили преднизолон перорально по схеме: 1-я неделя — 30 мг в сутки, 2-я неделя — 20 мг в сутки, 3-я неделя — 10 мг в сутки. Пациент выписан из торакального отделения на 5-е сутки после операции, рекомендовано выполнить контрольную эзофагоскопию через 3 нед и 6 нед после выписки.

Согласно результатам патоморфологического исследования, в материале диссекции в обоих случаях определена плоскоклеточная карцинома пищевода с инвазией в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (T1a m2) на фоне дисплазии высокой и низкой степени, ангиолимфатической инвазии не было, края иссечения негативные **(см. рис. 2в, 3в)**.

Была проведена контрольная видеоэзофагоскопия после окончания приема преднизолона, через 3 нед — послеоперационные раны выполнены грануляционной тканью, признаков стриктуры не обнаружено; через 6 нед — послеоперационные рубцовые изменения, пищевод свободно проходим стандартным гастроскопом диаметром 9 мм **(см. рис. 4, 5)**. Дополнительно в среднегрудном отделе пищевода определяется ранее описанное эпителиальное образование, без динамики.

При повторной госпитализации проведено удаление новообразования в средней трети пищевода

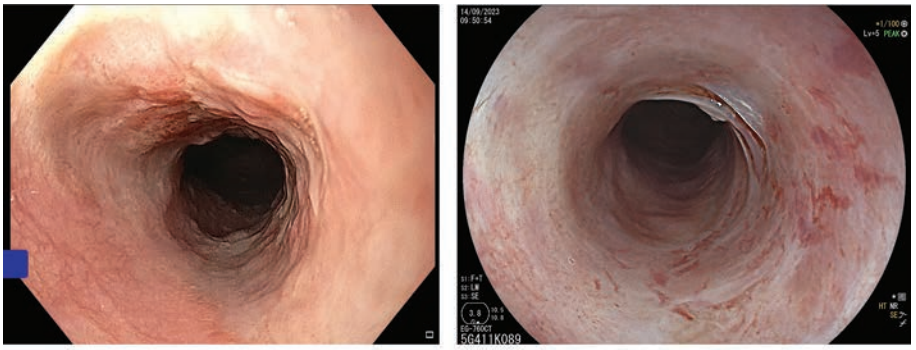


Рис. 4. **Послеоперационная рана верхнегрудного отдела пищевода через 3 нед (а) и через 6 нед (б) после операции.**
Fig. 4. **Postoperative wound in the upper thoracic esophagus at 3 weeks (a) and 6 weeks (b) after surgery.**

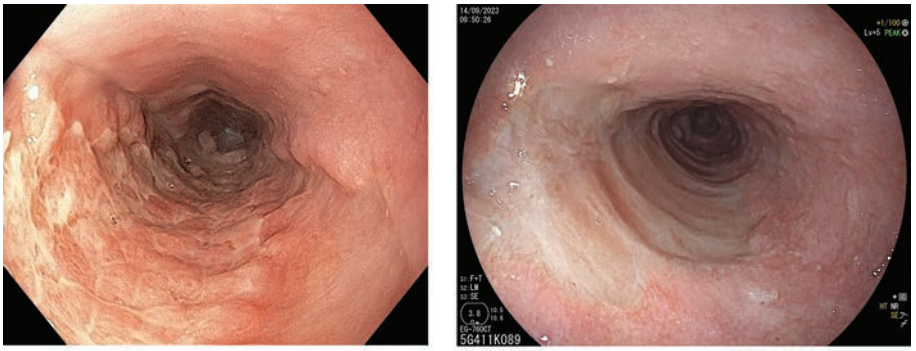
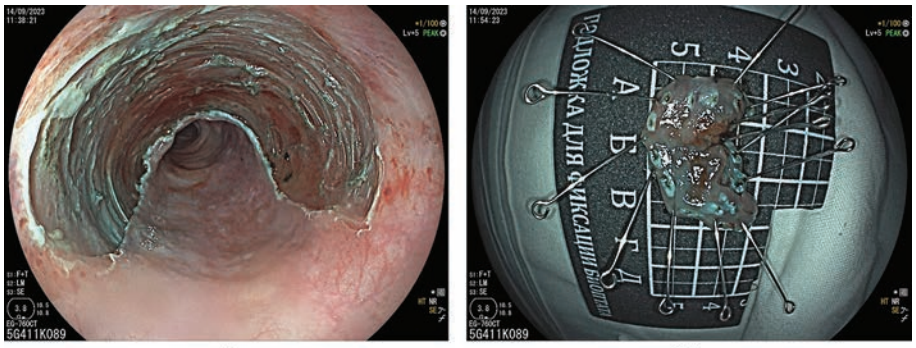


Рис. 5. **Послеоперационная рана нижнегрудного отдела пищевода через 3 нед (а) и через 6 нед (б) после операции.**
Fig. 5. **Postoperative wound in the lower thoracic esophagus at 3 weeks (a) and 6 weeks (b) after surgery.**

методом диссекции в подслизистом слое (ESD) единым блоком в пределах видимых здоровых тканей эндоскопом EG-760Z («Fujifilm Corporation», Япония), нож DualKnife 1,5 мм («Olympus Medical Systems Corp.», Япония). Отмечено наличие выраженного фиброза подслизистого слоя в области его проксимальной части, возможно связанного с относительно близким расположением рубца от первого этапа вмешательства. Общий размер препарата оставлял 30×18 мм, растянут и фиксирован на планшетке **(рис. 6)**. При гистологическом исследовании удаленного новообразования выявлена плоскоклеточная карцинома пищевода, 2 мм в наибольшем измерении, с инвазией в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (T1a m2) на фоне дисплазии высокой и низкой степени, ангиолимфатической инвазии нет, края иссечения негативные. Пациенту установлен клинический диагноз: синхронный плоскоклеточный рак пищевода T1aN0M0.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, жалоб пациент не предъявлял, на 2-е сутки выполнена рентгеноскопия с водорастворимым контрастом. Признаков перфорации пищевода нет. Разрешено принимать жидкую пищу в течение10 дней, далее постепенно возвращаться к обычному питанию. Перед каждым приемом пищи рекомендовано принимать антациды в течение 7—10 дней. Пациент выписан из торакального отделения на 3-и сутки после операции, рекомендована контрольная видеоэзофагоскопия через 6 нед с целью контроля заживления послеоперационной раны и возможной профилактики стриктурообразования.

Через 6 нед пациенту выполнена контрольная видеоэзофагоскопия, определены рубцовые послеоперационные изменения без признаков рецидива, пищевод свободно проходим гастроскопом диаметром 10 мм. Пациент активных жалоб не предъявлял, для лучшего прохождения пищи принимал измельченные продукты с последующим глотком воды. Пациент направлен к врачу-онкологу по месту жительства для динамического наблюдения.



а/a б/b

Рис. 6. **Послеоперационная рана среднегрудного отдела пищевода после эндоскопической диссекции в подслизистом слое (а); макропрепарат (б).**

Fig. 6. **Postoperative wound in the middle thoracic esophagus following endoscopic submucosal dissection (a); macroscopic specimen (b).**

Обсуждение

Современные возможности визуализации в эндоскопии позволяют выявить диспластические изменения и ранние формы рака пищевода, а также оценить тип, границы и размер образования, предположить глубину инвазии опухоли, основываясь на рисунке внутрипапиллярных капиллярных петель, общая прогностическая точность достигает 90% [3]. Тенденции развития малоинвазивных органосохраняющих эндоскопических операций, которые являются сложным и трудоемким вмешательством, требуют высокого уровня навыков у врача-эндоскописта. Важно, что все чаще в литературе обсуждаются вопросы профилактики стриктурообразования после циркулярных и субциркулярных эндоскопических вмешательств, их эндоскопического контроля и лечения [4]. По данным зарубежных авторов, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое является методом выбора при лечении поверхностных неопластических поражений пищевода. Преимуществами метода названы высокая частота резекции единым блоком (96—100%) и точная патоморфологическая диагностика, которая позволяет определить факторы риска метастазирования в лимфатические узлы, глубину и лимфоваскулярную инвазию [5].

Синхронный множественный рак одного и того же органа чаще встречается в толстой кишке, желудке и щитовидной железе, чем в пищеводе. В литературе сообщается о случаях синхронного и метахронного двойного плоскоклеточного рака пищевода при инвазивных формах и на разных стадиях заболевания [6]. Представлен только один случай синхронного тройного неоперабельного плоскоклеточного рака пищевода, когда пациент получал химиолучевую противоопухолевую терапию и паллиативное лечение [7]. В литературе мы не нашли ни одного описания клинического случая трех синхронных ранних плоскоклеточных новообразований пищевода и удаления радикально методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Заключение

Впервые представлен клинический случай трех синхронных ранних плоскоклеточных злокачественных новообразований пищевода, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии и удаленных радикально методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Описана тактика ведения пациента после внутрипросветных эндоскопических операций на пищеводе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Accsessed March 10, 2020. https://www.iarc.who.int
2. Uozumi T, Abe S, Makiguchi ME, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, Saito Y. Complications of endoscopic resection in the upper gastrointestinal tract. *Clinical Endoscopy*. 2023;56(4):409-422. https://doi.org/10.5946/ce.2023.024
3. Oyama T, Inoue H, Arima M, Momma K, Omori T, Ishihara R, Hirasawa D, Takeuchi M, Tomori A, Goda K. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2017;14(2):105-112. https://doi.org/10.1007/s10388-016-0527-7

4. Yu M, Tan Y, Liu D. Strategies to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(12):271.
https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.45
5. Okubo Y, Ishihara R. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Cancer: Current and Future. *Life (Basel)*. 2023;13(4):892.
https://doi.org/10.3390/life13040892
6. Silva-Silva RA, Romero-Amaro ZR, Linares-Larrazabal LA, Arismendi-Morillo GJ. Multiple and synchronous squamous cell carcinoma of the esophagus in a young woman: An example of early and rapid carcinogenesis? *Revista de Gastroenterologia de Mexico*. 2016;81(3):176-178.
https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.09.005
7. Petroianu A, Sabino KR, Nunes MB. Synchronous triple squamous cell carcinoma of the esophagus. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2018;49:34-36.
https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.05.028

Поступила 25.07.2024
Received 25.07.2024
Принята в печать 09.10.2024
Accepted 09.10.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 111–117
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011111

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 111–117
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011111

Эндоскопическая цистогастростомия у пациентов детского возраста (серия клинических случаев)

© Е.А. ДРОБЯЗГИН[1, 2, 3], Ю.В. ЧИКИНЕВ[1, 2], П.М. ПАВЛУШИН[2], А.В. ГРАМЗИН[1, 2], К.А. ТИТОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[2]ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможности и результаты эндоскопической цистогастростомии у пациентов детского возраста.

Материал и методы. За период с 2021 по 2023 г. эндоскопические вмешательства при кистах поджелудочной железы выполнены 5 пациентам детского возраста (4 мальчикам и 1 девочке) в возрасте от 10 до 11 лет (средний возраст 10,6 года). Этиология возникновения кист: смешанная (алиментарная и лекарственная) — у 2 пациентов, травма поджелудочной железы — у 1, идиопатический панкреатит — у 2. По данным дообследования (магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и эндоскопического ультразвукового исследования), размеры кист были 6—10 см (среднее значение 8 см).

Результаты. Осложнений в ходе выполнения вмешательства не было. Длительность вмешательства составила 110—125 мин (среднее значение 115,7 мин). Для обеспечения оттока содержимого кисты в ее полость установлены катетеры double pigtail (2 — у 4 пациентов, 1 — у 1 пациента). Осложнений послеоперационного периода не было. Одному пациенту потребовалась длительная (7 сут) антибактериальная терапия. Все пациенты обследованы через 6 мес и более после операции. Жалоб не было. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, отмечено исчезновение кист. Стент-катетеры удалены не ранее чем через 6 мес после вмешательства.

Выводы. Эндоскопическая цистогастростомия под ультразвуковым контролем при осложнениях панкреатита у пациентов детского возраста является современной высокоэффективной малоинвазивной методикой и вероятной альтернативой традиционным хирургическим вмешательствам. Для оценки возможностей и отдаленных результатов этого метода требуются дальнейшие многоцентровые исследования.

Ключевые слова: *кисты поджелудочной железы, эндоскопия, эндосонография, цистогастростомия, эндоскопическая цистогастростомия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Дробязгин Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-3690-1316
Чикинев Ю.В. — https://orcid.org/0000-0002-6795-6678
Павлушин П.М. — https://orcid.org/0000-0002-6684-5423
Грамзин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-7338-7275
Титова К.А. — https://orcid.org/0009-0006-2870-2890
Автор, ответственный за переписку: Дробязгин Е.А. — e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Павлушин П.М., Грамзин А.В., Титова К.А. Эндоскопическая цистогастростомия у пациентов детского возраста (серия клинических случаев). *Доказательная гастроэнтерология.* 2025;14(1):111–117.
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011111

Endoscopic cystogastrostomy in children (clinical series)

© E.A. DROBAYZGIN[1, 2, 3], YU.V. CHIKINEV[1, 2], P.M. PAVLUSHIN[2], A.V. GRAMZIN[1, 2], K.A. TITOVA[1]

[1]Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia
[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
[3]Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the feasibility and outcomes of endoscopic cystogastrostomy in pediatric patients.

Materials and Methods. Between 2021 and 2023, endoscopic interventions for pancreatic cysts were performed on five pediatric patients (four boys and one girl), aged 10 to 11 years (mean age 10.6 years). The etiology of the cysts was mixed (dietary and drug-related) in two patients, pancreatic trauma in one, and idiopathic pancreatitis in two. Additional imaging (abdominal MRI and endoscopic ultrasound) revealed cyst sizes ranging from 6 to 10 cm (mean size 8 cm).

Results. No complications occurred during the interventions. The average procedure time ranged from 110 to 125 minutes (mean 115.7 minutes). To ensure drainage, double pigtail stents were placed (two stents in four patients, one stent in one patient). No postoperative complications were observed, although one patient required a 7-day course of antibiotics. At follow-up, all patients were evaluated at least 6 months post-surgery, with no reported complaints. MRI scans confirmed complete resolution of the cysts. Stents were removed no earlier than 6 months post-procedure.

Conclusions. Endoscopic cystogastrostomy, performed under ultrasound guidance for pancreatic complications in pediatric patients, is a highly effective, minimally invasive alternative to traditional surgery. However, further multicenter studies are necessary to evaluate long-term outcomes and the broader potential of this technique.

***Key words**: pancreatic cysts, endoscopy, endosonography, cystogastrostomy, endoscopic cystogastrostomy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Drobyazgin E.A. — https://orcid.org/0000-0002-3690-1316
Chikinev Yu.V. — https://orcid.org/0000-0002-6795-6678
Pavlushin P.M. — https://orcid.org/0000-0002-6684-5423
Gramzin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-7338-7275
Titova K.A. — https://orcid.org/0009-0006-2870-2890
Corresponding author: Drobyazgin E.A. — e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Drobayzgin EA, Chikinev YuV, Pavlushin PM, Gramzin AV, Titova KA. Endoscopic cystogastrostomy in children (clinical series). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(1):111–117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011111

Введение

Кисты поджелудочной железы у пациентов детского возраста встречаются чрезвычайно редко, причинами их возникновения преимущественно являются травмы, прием лекарственных препаратов и врожденные пороки развития [1—5]. Осложненные формы хронического панкреатита у пациентов детского возраста также отмечаются редко, но возможны и случаи идиопатического панкреатита [4, 6]. По данным литературы, у детей увеличилось число случаев острого панкреатита, в том числе с формированием кист [7, 8].

Единого взгляда на лечение этой категории пациентов в отечественной и зарубежной литературе нет. Предложенные методы лечения варьируют от перкутанного дренирования до лапаротомии и выполнения цистогастростомии [9, 10]. Все это сказывается на уровне качества жизни и результатах. При перкутанном дренировании может формироваться наружный панкреатический свищ, который ухудшает качество жизни пациентов и чаще всего становится показанием к оперативному вмешательству [11]. В то же время эндоскопическое вмешательство под ультразвуковым (УЗ) контролем с дренированием парапанкреатического скопления жидкости — эндоскопическая цистогастростомия — является высокоэффективным методом лечения [9, 12—15].

Этот вид лечения впервые применен и описан в 1992 г. H. Grimm и соавт. [16]. В 2017 г. Z. Nabi и соавт. опубликовали результаты лечения 30 пациентов с жидкостными скоплениями в области поджелудочной железы, которым выполнена цистогастростомия с установкой в зону доступа пластикового стента. Отмечены высокая эффективность этого метода (93,3% при двухлетнем наблюдении) и низкая частота рецидива (у 2 пациентов). Осложнения (перфорация и кровотечение) развились у 3 (10%) пациентов, что потребовало открытого оперативного вмешательства [17]. В России наибольший опыт с хорошими результатами опубликован в 2022 г. Е.Н. Солодининой и соавт. [15].

Цель исследования — оценить возможности и результаты эндоскопической цистогастростомии у пациентов детского возраста.

Материал и методы

За период с 2021 по 2023 г. эндоскопические вмешательства при парапанкреатических жидкостных скоплениях выполнены 5 пациентам (4 мальчикам и 1 девочке) в возрасте от 10 до 11 лет (средний возраст 10,6 года) **(таблица)**.

Посттравматическая этиология панкреатита была у 1 пациента. В одинаковом числе случаев у пациентов отмечена смешанная или идиопатическая этиология панкреатита. Смешанная причина панкреатита у 1 пациентки связана с алиментарным фактором и приемом препаратов от эпилепсии (депакин).

Диагноз устанавливали на основании жалоб пациентов, данных объективных, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пациенты поступали или переведены в стационар из других лечебных учреждений. При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в эпигастральной области различной интенсивности. В общем анализе крови лейкоцитоз был у 2 пациентов. По данным биохимических показателей, у всех пациентов отмечалась гиперамилазе-

Данные о возрасте, этиологии и длительности заболевания пациентов

Table 1. **Data on age, etiology, and disease duration of the patients**

Пациент	Пол	Возраст, годы	Этиология	Давность заболевания, дней
1	ж	11	Панкреонекроз смешанной этиологии с формированием постнекротической парапанкреатической псевдокисты	7
2	м	10	Острый посттравматический панкреатит с разгерметизацией протока и формированием парапанкреатической псевдокисты	33
3	м	11	Острый идиопатический панкреатит, отечная форма, средней степени тяжести (стадия D по Balthazar)	29
4	м	11	Панкреонекроз смешанной этиологии с формированием постнекротической парапанкреатической псевдокисты	35
5	м	10	Острый идиопатический панкреатит	30

мия. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости определялись оттесняющие стенку желудка кпереди отграниченные жидкостные скопления округлой формы с четкими и ровными контурами с гомогенным МР-сигналом от содержимого размерами до 95×68×92 мм.

Исследование проведено согласно теме «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы и опорно-двигательного аппарата» (номер государственной регистрации АААА-А 15-115120910167-4) в соответствии с международными этическими требованиями и одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 79 от 19.11.2015).

Всем пациентам выполнена эндоскопическая цистогастростомия под УЗ-контролем. Во всех случаях вмешательство проводили в положении пациента на спине под общей анестезией. Для интубационного наркоза применяли конвексный эхоэндоскоп TM UTC140 («Olympus Medical Systems Corp.», Япония) с внешним диаметром дистального конца 14,6 мм и с инсуффляцией углекислого газа (инсуффлятор UCRO («Olympus Medical Systems Corp.», Япония).

После проведения аппарата в желудок для визуализации сосудистых структур (аорта, чревный ствол, селезеночная и печеночная артерии) выполняли оценку поджелудочной железы, которая была незначительно увеличена в размерах в области головки и тела, контуры ее четкие, ровные, паренхима неоднородная, без очаговых поражений. Вирсунгов проток шириной до 1 мм прослеживался на всем протяжении, ход его прямой, просвет гомогенный, боковые бранши не определялись, внутрипротоковых включений не было. Лимфатические узлы в панкреатобилиарной зоне и по ходу селезеночных сосудов не определялись.

При УЗ-сканировании с частотой 12 мГц из желудка в области хвоста поджелудочной железы определялись кистозные образования округлой формы с четкими, ровными стенками размерами 6×5 см до 10 см с гомогенным содержимым, прилежащие к стенке желудка. Под УЗ-контролем выполняли пункцию иглой Endoflex 19G в точке наиболее плотного контакта со стенкой желудка. Полученное при этом прозрачное содержимое в количестве 100 мл направляли на цитологическое, бактериологическое, биохимическое исследование. В полость кисты под ультразвуковым и рентген-контролем по игле устанавливали мягкую струну-проводник 0,035" с гидрофильным кончиком, по которой выполнялась электрохирургическая цистогастростомия цистотомом 8,5 Fr (ООО «Эндо Старс», Россия) или торцевым и затем стандартным папиллотомом с последующей дилатацией сформированного отверстия баллоном 6—7—8 мм и проведением в полость кисты двух пластиковых стент-катетеров double pigtail 7 Fr или 7,5 Fr длиной 8 см («ENDO-FLEX GmbH», Германия). Во всех случаях проводили рентгенологический контроль положения стентов. У всех пациентов отмечен отток содержимого кисты в просвет желудка.

Результаты

Во всех случаях вмешательства закончены эндоскопическим методом. Осложнений в ходе операции не было. Длительность оперативного вмешательства составляла 110—125 мин (среднее значение 115,7 мин). В послеоперационном периоде назначали антибактериальные препараты, для подавления секреции применяли октреотид. Во всех случаях при бактериологическом исследовании рост патогенной микрофлоры не получен.

Обследование после операции проведено через 3 мес и 6 мес после вмешательства. Жалоб не было. По данным МРТ органов брюшной полости, отмечалась положительная динамика — исчезновение или уменьшение кистозных образований в размерах с последующим их регрессом. Воспалительные изменения в поджелудочной железе также отсутствовали. Удаление стент-катетеров проводили на основании данных МРТ органов брюшной полости, учи-

тывая положительную динамику течения заболевания с исчезновением кисты, но не ранее чем через 6 мес. Катетеры захватывались щипцами «крысиный зуб» и извлекались. Осложнений при удалении не отмечено. Рецидивов заболевания не было.

Приводим пример лечения пациента.

Клинический пример

Мальчик 7 лет, переведен 19.07.2023 в отделение детской хирургии из детской городской больницы с жалобами на боли в эпигастральной области распирающего характера.

Из анамнеза. 14.06.2023 ребенок упал с велосипеда. По экстренным показаниям госпитализирован стационар, где при дообследовании диагностированы тупая травма живота, травматическое повреждение поджелудочной железы, ушиб печени, почек и селезенки. За период нахождения в стационаре у ребенка развился посттравматический панкреатит с формированием парапанкреатической псевдокисты. Проводилась консервативная терапия — со слабым положительным эффектом. При контрольной МРТ органов брюшной полости через 3 нед от момента травмы отмечается кистозное образование больших размеров, до 15 см в наибольшем измерении, расположенное в области хвоста поджелудочной железы и ворот селезенки, спускающееся каудально вплоть до нижнего полюса левой почки. Незначительное увеличение в динамике. В связи с сохранением псевдокисты и явлений повышенной ферментативной активности поджелудочной железы ребенок переведен для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожный покров обычного цвета. Живот обычной формы, не вздут, при пальпации умеренно болезненный в эпигастральной области. В общем анализе крови без особенностей. По данным биохимического исследования крови: гиперамилаземия — 414,9 Ед/л, гиперлипаземия — 472,1 Ед/л. Амилаза в моче 3781,0 Ед/л.

При МРТ органов брюшной полости с программой МРХПГ **(рис. 1)** выявлено оттесняющее стенку желудка кпереди отграниченное жидкостное скопление округлой формы с четкими и ровными контурами размерами 78×56×92 мм с гомогенным МР-сигналом от содержимого.

С учетом размеров кисты принято решение о выполнении эндоскопической цистогастростомии под УЗ-контролем (26.07.2023) **(рис. 2)**.

В послеоперационном периоде проведена антибактериальная, инфузионно-дезинтоксикационная терапия. При УЗИ органов брюшной полости от 28.07.2023 отмечено уменьшение размеров кистозного образования. Иной патологии внутренних органов не было, свободная жидкость не лоцировалась. На 4-е сутки после вмешательства отменена антисекреторная терапия (октреотид). По результатам биохимического исследования содержимого кисты, уровень амилазы составил 222 070 Ед/л. В течение послеоперационного периода отмечено снижение уровня амилазы с 648,6 Уд/л до 281,5 Ед/л, С-реактивного белка с 116,7 мг/л до 5,3 мг/л, амилазы мочи с 3738,0 Ед/л до 2674,0 Ед/л. Жалоб не было. Выписка из стационара 03.08.2023.

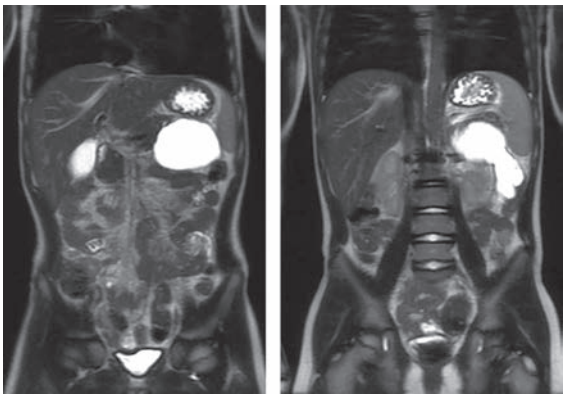


Рис. 1. **Результаты магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости: определяется кистозное образование с четкими, ровными контурами размерами 7×8 см.**

Fig. 1. **MRI of the abdomen showing a cystic lesion with a clear, smooth contour, measuring 7×8 cm.**

При контрольном осмотре в сентябре 2023 г. пациент жалоб не предъявлял. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. По данным МРТ органов брюшной полости, патология не выявлена. Назначена госпитализация для удаления стентов (январь 2024). Жалоб нет. За прошедшее время отмечено отсутствие абдоминального болевого синдрома и параклинических изменений **(рис. 3)**.

Обсуждение

Увеличение частоты возникновения панкреатита в детском возрасте описывается в настоящее время многими авторами [18]. При этом этиология панкреатита у детей отличается от посттравматических и билиогенных панкреатитов, возникающих из-за обструкции терминального отдела общего желчного протока у пациентов старшей возрастной группы [19]. Реже встречаются лекарственно-индуцированные и идиопатические панкреатиты, а также панкреатиты, связанные с аномалией развития панкреатобилиарной зоны (*pancreas divisum*, *pancreatobiliary maljunction*, кольцевидная поджелудочная железа, киста общего желчного протока), в том числе генетически-детерминированные воспаления поджелудочной железы) [20, 21].

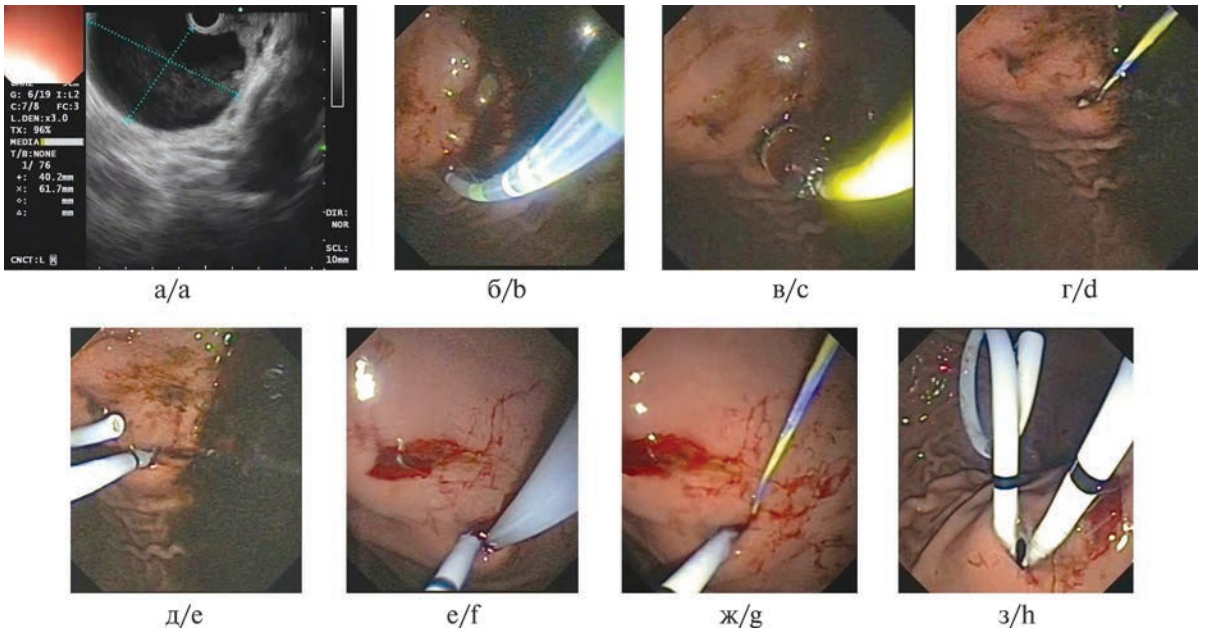


Рис. 2. **Этапы операции. Интраоперационные фотографии.**
а — эндоскопическое ультразвуковое исследование, определяется жидкостное образование размерами 40,2×61,7 мм; б — формирование соустья с помощью стандартного папиллотома; в — баллонная дилатация сформированного соустья; г — струна-проводник, установленная в полость кисты; д — стент-катетер double pigtail, установленный в полость кисты; е — катетер, проведенный в полость кисты для установки струны-проводника; ж — в полость кисты установлена струна-проводник; з — второй стент-катетер double pigtail установлен в полость кисты.

Fig. 2. **Intraoperative images:**
a — endoscopic ultrasound showing a fluid-filled lesion measuring 40.2×61.7 mm; b — formation of the anastomosis using a standard papillotome; c — balloon dilation of the formed anastomosis; d — guidewire inserted into the cyst cavity; e — placement of a double pigtail stent catheter into the cyst cavity; f — catheter inserted into the cyst cavity for guidewire placement; g — guidewire positioned into the cyst cavity; h — insertion of a second double pigtail stent catheter into the cyst cavity.

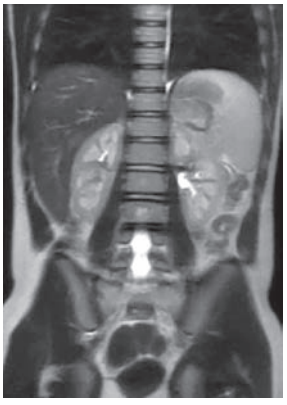


Рис. 3. **Результаты магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости через 6 мес после вмешательства.**
Поджелудочная железа не увеличена, паренхима железы гомогенная, дольчатость структуры сохранена, панкреатический проток не расширен, ранее визуализируемая киста не определяется.

Fig. 3. **MRI of the abdomen 6 months post-procedure.**
The pancreas is of normal size, with homogeneous parenchyma and preserved lobular structure. The pancreatic duct is not dilated, and the previously visualized cyst is no longer detectable.

Образование псевдокист, в том числе больших размеров, с локализацией в парапанкреатическом пространстве или в полости малого сальника является одним из ранних осложнений острого панкреатита. При этом единого мнения о лечении нет [14]: предложены варианты от открытых вмешательств до чрезкожного дренирования.

В то же время эндоскопические вмешательства при кистах поджелудочной железы у пациентов детского возраста являются редкостью, а применение эндоскопического способа лечения кист поджелудочной железы ограничено опытом специалистов и наличием оборудования [14, 22]. Внедрение в широкую клиническую практику методики эндоскопической цистогастростомии может привести к смене парадигмы лечения пациентов в пользу максимально малоинвазивной.

Во многих публикациях, посвященных лечению детей с патологией поджелудочной железы, делается акцент на их госпитализацию в многопрофильные центры, сочетающие техническую оснащенность с наличием подготовленных специалистов, владеющих современными минимально инвазивными методиками [1, 8, 10, 11, 15, 17].

Принято считать, что при размерах псевдокист до 6 см и их существовании до 6 нед активная тактика не требуется, так как они могут инволюционировать самостоятельно в течение 4—6 нед. Лишь при отсутствии положительной динамики следует рассматри-

вать варианты цистогастростомии (открытой, лапароскопической или эндоскопической) или один из вариантов перкутанного дренирования. Следует учитывать, что при отрицательной динамике течения заболевания, наличии связи с протоковой системой поджелудочной железы, явлениях панкреонекроза вмешательства могут быть выполнены в более ранние сроки, но не ранее двух недель от начала заболевания [23, 24]. У прооперированных нами пациентов размеры кист составляли 6—10 см, и тенденции к их уменьшению в течение курса проводимого лечения не отмечено; при этом давность заболевания на момент вмешательства была более двух недель.

Несмотря на относительно небольшой опыт лечения пациентов с данной патологией, анализируя ближайшие и отдаленные результаты, можем сделать вывод о высокой безопасности, малой инвазивности и высокой эффективности эндоскопической цистогастростомии у детей, что совпадает с мнением других специалистов, которые считают ее методом выбора [15, 25, 26]. По мнению некоторых авторов [4], неудачи при выполнении эндоскопического дренирования чрезвычайно редки. Так, при лечении 8 пациентов с кистами проведено 10 пункционно-дренажных вмешательств со стопроцентным техническим и клиническим успехом, отсутствием рецидивов за период наблюдения (1—28 мес). Осложнение (кровотечение в просвет кисты) развилось лишь у 1 пациента и не потребовало хирургического вмешательства [15]. Мы не имели затруднений и не получили осложнений как в ходе вмешательства, так и в течение послеоперационного периода. Все пациенты выписаны из стационара через 5—8 сут после вмешательства.

Во всех наших наблюдениях мы предпочитали устанавливать пластиковые стенты из-за их высокой эффективности и возможности длительного функционирования, что совпадает с мнением других авторов [22, 27], но при осложненных формах заболевания с формированием секвестров возможно применение металлических самораспрaвляющихся стентов [28]. Во всех случаях в полость кисты установлены два стента, что, на наш взгляд, является оптимальным. Ограничиться установкой одного стента можно в случаях технических сложностей [15]. При этом вне зависимости от вида стента возможно осуществление санации полости кисты [8, 11, 14, 15, 22, 23, 27]. В последующем стенты удалены без технических сложностей у всех пациентов, на что указывают также ряд авторов [4, 9, 11, 15, 18, 24].

Анализируя собственный опыт и полученные результаты с учетом небольшого количества наблюдений, можно сделать вывод, что для определения четких показаний к вмешательству у пациентов детского возраста, сроков выполнения операции от времени начала заболевания, продолжительности стентирования, возможных осложнений, их превенции, лечения и оценки эффективности методики необходимо проведение многоцентровых исследований, на что указывают большое количество публикаций [11,15, 22, 26, 27].

Выводы

Эндоскопическая цистогастростомия под ультразвуковым контролем при осложнениях панкреатита у пациентов детского возраста является современной высокоэффективной малоинвазивной методикой и вероятной альтернативой традиционным хирургическим вмешательствам. Для оценки возможностей и отдаленных результатов этого метода требуются дальнейшие многоцентровые исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Shanafey S, Shun A, Williams S. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2004;39(7):1062-1065. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.03.071
2. Ragab KM, El-Kassas M, Madkour A, Okasha HH, Agwa RH, Ghoneem EA. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound as a diagnostic and therapeutic tool in pediatric patients: a multicenter study. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy*. 2022;15:26317745221136767. https://doi.org/10.1177/26317745221136767
3. Sun JB, Huang YH, Chang H, Yao W, Li ZL. Pancreatic pseudocyst after pegaspargase treatment in six children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022;60(12):1322-1326. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20220904-00779
4. Jazrawi SF, Barth BA, Sreenarasimhaiah J. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts in a pediatric population. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(3):902-908. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1350-y
5. Ravindranath A, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Sarma MS, Saraswat VA, Mohindra S, Yadav RR, Kumar S. Childhood pancreatic trauma: Clinical presentation, natural history and outcome. *Pancreatology*. 2020;20(1):68-73. https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.10.008
6. Ramesh J, Bang JY, Trevino J, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 56(1):30-35. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318267c113
7. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in children. *Gastroenterology*. 2019; 156(7):1969-1978. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043
8. Patel PA, Gibson C, Minhas KS, Stuart S, De Coppi P, Roebuck DJ. Pancreatic pseudocyst drainage in children by image-guided cystogastrostomy and stent insertion. *Pediatric Radiology*. 2019; 49(13):1816-1822. https://doi.org/10.1007/s00247-019-04471-9

9. Saluja SS, Srivastava S, Govind SH, Dahale A, Sharma BC, Mishra PK. Endoscopic cystogastrostomy versus surgical cystogastrostomy in the management of acute pancreatic pseudocysts. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2020;16(2):126-131. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_109_18
10. Suggs P, NeCamp T, Carr JA. A Comparison of Endoscopic Versus Surgical Creation of a Cystogastrostomy to Drain Pancreatic Pseudocysts and Walled-Off Pancreatic Necrosis in 5500 Patients. *Annals of Surgery Open*. 2020;1(2):e024. https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000024
11. Sial GZ, Qazi AQ, Yusuf MA. Endoscopic cystogastrostomy: minimally invasive approach for pancreatic pseudocyst. *APSP Journal of Case Reports*. 2015;6(1):4.
12. Renelus BD, Jamorabo DS, Gurm HK, Dave N, Briggs WM, Arya M. Comparative outcomes of endoscopic ultrasound-guided cystogastrostomy for peripancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;12:2631774519843400. https://doi.org/10.1177/2631774519843400
13. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, Aithal GP, Anderloni A, Bruno M, Cantú P, Devière J, Domínguez-Muñoz JE, Lekkerkerker S, Poley JW, Ramchandani M, Reddy N, van Hooft JE. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51(02):179-193. https://doi.org/10.1055/a-0822-0832
14. Poddar U, Yachha SK, Upadhyaya VD, Kumar B, Borkar V, Malik R, Srivastava A. Endoscopic cystogastrostomy: Still a viable option in children with symptomatic pancreatic fluid collection. *Pancreatology*. 2021;21(4):812-818. https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.02.004
15. Солодинина Е.Н., Ефременков А.М., Фомичева Н.В., Соколов Ю.Ю., Зыкин А.П. Интервенционные эндоскопические вмешательства на поджелудочной железе у детей: серия клинических случаев. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(3):44-51.
Solodinina EN, Efremenkov AM, Fomicheva NV, Sokolov YuYu, Zykin AP. Therapeutic pancreaticobiliary endoscopy in children: case series. Russian *Journal* of *Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(3):44-51. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20221103144
16. Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1992;38(2):170-171. https://doi.org/10.1016/s0016-5107(92)70384-8
17. Nabi Z, Lakhtakia S, Basha J, Chavan R, Gupta R, Ramchandani M, Kalapala R, Pal P, Darisetty S, Rao GV, Nageshwar Reddy D. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections: longterm outcomes in children. *Digestive Endoscopy*. 2017;29(7):790-797. https://doi.org/10.1111/den.12884
18. Kobayashi Y, Ito K, Inoue T, Ishii N, Yamamoto T, Oohashi T, Nakade Y, Sato K, Nakao H, Yoneda M. Endoscopic ultrasound-guided cystogastrostomy for successful drainage of pancreatic pseudocyst: a pediatric case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2016;113(1):71-77. https://doi.org/10.11405/nisshoshi.113.71
19. Majbar AA, Cusick E, Johnson P, Lynn RM, Hunt LP, Shield JP. Incidence and clinical associations of childhood acute pancreatitis. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20161198. https://doi.org/10.1542/peds.2016-1198
20. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(3):262-270. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182061d75
21. Камалова А.А., Уразманова И.М., Хайретдинова Р.Ф., Бадретдинова А.Н. Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей. *Педиатр*. 2019;10(4):79-87.
Kamalova AA, Urazmanova IM, Khayretdinova RF, Badretdinova AN. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):79-87. https://doi.org/10.17816/PED10479-87
22. Jain AK, Singh SK, Jain S, Agrawal P. Endoscopic Ultrasound-Guided Pancreatic Pseudocyst Drainage in Children: A Case Series. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2022;27(4):478-480. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_102_21
23. Russell KW, Barnhart DC, Madden J, Leeflang E, Jackson WD, Feola GP, Meyers RL, Scaife ER, Rollins MD. Non-operative treatment versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts in children. *Pediatric Surgery International*. 2013;29(3):305-310. https://doi.org/10.1007/s00383-012-3236-x
24. Rosenfeld EH, Vogel AM, Jafri M, Burd R, Russell R, Beaudin M, Sandler A, Thakkar R, Falcone RA Jr, Wills H, Upperman J, Burke RV, Escobar MA Jr, Klinkner DB, Gaines BA, Gosain A, Campbell BT, Mooney D, Stallion A, Fenton SJ, Prince JM, Juang D, Kreykes N, Naik-Mathuria BJ. Management and outcomes of peripancreatic fluid collections and pseudocysts following nonoperative management of pancreatic injuries in children. *Pediatric Surgery International*. 2019;35(8):861-867. https://doi.org/10.1007/s00383-019-04492-3
25. Makin E, Harrison PM, Patel S, Davenport M. Pancreatic pseudocysts in children: treatment by endoscopic cyst gastrostomy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(5):556-558. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182574fc9
26. Nabi Z, Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN. Outcomes of Endoscopic Drainage in Children with Pancreatic Fluid Collections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. 2022;25(3):251-262. https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.3.251
27. Dalal A, Kamat N, Patil G, Daftary R, Maydeo A. Usefulness of endoscopic ultrasound in children with pancreatobiliary and gastrointestinal symptoms. *Endoscopy International Open*. 2022;10(2):E192-E199. https://doi.org/10.1055/a-1675-2291
28. Costa PA, Ho S, Manvar A, Rivas Y, Novak I. Use of Lumen-apposing Metal Stents for Endoscopic Drainage of Intra-abdominal Fluid Collections in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(2):258-260. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002538

Поступила 03.05.2024
Received 03.05.2024
Принята в печать 08.10.2024
Accepted 08.10.2024

Доказательная гастроэнтерология
2025, Т. 14, №1, с. 118–129
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011118

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2025, Vol. 14, No. 1, pp. 118–129
https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011118

Два случая болезни спектра Целлвегера с мутациями в гене *PEX26* у близнецов

© Г.В. ВОЛЫНЕЦ[1, 2], Т.А. СКВОРЦОВА[1, 2, 3], А.В. НИКИТИН[1, 2, 3]

[1]ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезни спектра Целлвегера (БСЦ) — группа редких аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением биогенеза пероксисом. Они характеризуются мультисистемными поражениями, включая неврологические нарушения, дисфункцию печени и почек, а также аномалии развития. В основе заболевания лежат мутации в генах *PEX*, регулирующих формирование и функционирование пероксисом. В статье представлены два клинических случая БСЦ у близнецов с гомозиготной мутацией в гене *PEX26*, что является редким феноменом и расширяет спектр известных генотип-фенотипических корреляций.

Клинический случай. Близнецы (мальчики) наблюдались у педиатра с возраста 11 мес. У обоих детей отмечались гипотония, прогрессирующие двигательные нарушения, потеря зрения и замедленное психомоторное развитие. В одном из случаев заболевание протекало более тяжело, сопровождаясь ранним поражением печени, коагулопатией и портальной гипертензией. Генетический анализ выявил ранее неописанную гомозиготную мутацию c.T347A:p.L116Q в экзоне 3 гена *PEX26* (NM_017929), которая, предположительно, связана с неонатальной адренолейкодистрофией — относительно мягким вариантом БСЦ.

Заключение. Выявленный случай дополняет существующие представления о фенотипических проявлениях мутаций в гене *PEX26* и подчеркивает гетерогенность болезней спектра Целлвегера. Данные свидетельствуют о возможной связи остаточной активности пероксинов с более легким течением заболевания. Ранняя диагностика и мультидисциплинарное ведение пациентов являются ключевыми для улучшения прогноза и качества жизни детей с заболеваниями спектра Целлвегера.

Ключевые слова: *болезнь спектра Целлвегера, пероксисомные болезни, мутация PEX26, неонатальная адренолейкодистрофия, пероксины.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Волынец Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Скворцова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Никитин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Автор, ответственный за переписку: Волынец Г.В. — e-mail: volynec_g@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Волынец Г.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В. Два случая болезни спектра Целлвегера с мутациями в гене *PEX26* у близнецов. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(1):118–129. https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011118

Two cases of Zellweger spectrum disorder with *PEX26* mutations in twins

© G.V. VOLYNETS[1, 2], T.A. SKVORTSOVA[1, 2, 3], A.V. NIKITIN[1, 2, 3]

[1]Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[3]Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Zellweger spectrum disorders (ZSD) are a group of rare autosomal recessive diseases caused by peroxisome biogenesis defects. They are characterized by multisystem involvement, including neurological impairments, liver and kidney dysfunction, and developmental anomalies. The disease is driven by mutations in *PEX* genes, which regulate peroxisome formation and function. This article presents two clinical cases of ZSD in twins with a homozygous *PEX26* mutation, a rare phenomenon that expands the known genotype-phenotype correlations.

Clinical case. Twin boys were followed by a pediatrician from 11 months of age. Both exhibited hypotonia, progressive motor impairment, vision loss, and delayed psychomotor development. One twin had a more severe course with early liver involvement, coagulopathy, and portal hypertension. Genetic analysis identified a previously unreported homozygous c.T347A:p.L116Q mutation in exon 3 of the *PEX26* gene (NM_017929), likely associated with neonatal adrenoleukodystrophy, a relatively mild ZSD variant.

Conclusion. These cases contribute to the understanding of *PEX26*-related phenotypic manifestations and highlights the heterogeneity of ZSD. The findings suggest a possible link between residual peroxin activity and a milder disease course. Early diagnosis and multidisciplinary management are crucial for improving prognosis and quality of life in children with Zellweger spectrum disorders.

Keywords: *Zellweger spectrum disorder, peroxisomal diseases, PEX26 mutation, neonatal adrenoleukodystrophy, peroxins.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Volynets G.V. — https://orcid.org/0000-0002-5413-9599
Skvortsova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Nikitin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8837-9243
Corresponding author: Volynets G.V. — e-mail: volynec_g@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Volynets GV, Skvortsova TA, Nikitin AV. Two cases of Zellweger spectrum disorder with *PEX26* mutations in twins. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(1):118–129. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro202514011118

Введение

Пероксисомы являются одними из важнейших органелл эукариотических клеток, участвующими в метаболизме липидов и катаболизме токсичных соединений. В них происходят такие уникальные процессы метаболизма липидов, как β-окисление длинноцепочечных и очень длинноцепочечных жирных кислот (very-long-chain fatty acids — VLCFA), α-окисление жирных кислот, а также синтез фосфолипидов, включая плазмалогены [1, 2].

Пероксисомы играют ключевую роль в синтезе желчных кислот, регулируя окисление боковой цепи промежуточных продуктов холестановой кислоты С27 в биосинтетическом каскаде от холестерина до первичных желчных кислот С24: холевой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК) кислот [2]. Основными промежуточными продуктами в этом сложном пути являются дигидрокси- и тригидрокси-холестановая кислота (3α,7α-дигидрокси-5β-холестановая кислоты (3α,7α-dihydroxy-5β-dihydroxycholestanoic acid — DHCA и 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холестановая кислота — 3α,7α,12α-trihydroxy trihydroxy-5β-cholestanoic acid — THCA). Эти длинноцепочечные холестановые кислоты накапливаются у большинства, но не у всех пациентов с пероксисомными заболеваниями [2, 3].

Заключительные этапы пути синтеза первичных желчных кислот включают укорочение боковой цепи с потерей трех атомов углерода и образованием карбоновой кислоты С-24, которая затем конъюгируется с таурином и глицином. Эти реакции катализируются ферментами, находящимися в пероксисоме [2, 4]. Находящийся в пероксисомах фермент альфа-метилацил-КоА-рацемаза (alpha-methylacyl-CoA racemase — AMACR) имеет решающее значение для рацемизации (25R)- в (25S)-форм холестановых кислот, чтобы затем обеспечить вход этих длинноцепочечных желчных кислот в пероксисому для последующего окисления боковой цепи. Фермент AMACR также необходим для метаболизма жирных кислот с разветвленной цепью [5].

При дефиците фермента AMACR концентрации общих желчных кислот С27 в сыворотке заметно повышается независимо от возраста, а дигидрокси- и тригидрокси-холестановая кислоты, а также конъюгаты таурина присутствуют исключительно в виде (25R)-диастереоизомера, и не обнаруживается (25S)-диастереоизомер [5]. При этом концентрации желчных кислот С24 в сыворотке находятся в пределах нормы (<8 мкмоль/л). Дефицит AMACR имеет фенотип перекрывающихся симптомов, и его признаком не всегда является заболевание печени [6—8]. Это может быть связано с тем, что низкие уровни синтезируемых первичных желчных кислот поддерживают некоторый ток желчи. Возможно, что частота дефицита AMACR может быть недооценена в раннем возрасте из-за относительно мягких клинических признаков, поскольку большинство зарегистрированных случаев с нейросенсорными симптомами проявлялись в более позднем возрасте [6, 8]. Раннее выявление пациентов с дефицитом AMACR может позволить нивелировать развитие тяжелого фенотипа пораженных пациентов, и начало диетического ограничения фитановой кислоты приведет к ослаблению неврологических симптомов.

Таким образом, нарушения сборки, структуры или функции пероксисом обычно приводят к нарушению синтеза первичных желчных кислот и накоплению длинноцепочечных холестановых кислот в сыворотке крови и моче. Нарушенное окисление боковой цепи ведет к повышению концентрации желчных кислот С27 и низкой концентрации желчных кислот С24 в сыворотке.



***Рис. 1.* Разновидности пероксисомных болезней.**
РТХД — ризомелическая точечная хондродисплазия; DBP — D-бифункциональный белок; ACOX1 — ацил-коэнзим А-оксидаза 1; ACOX2 — ацил-коэнзим А-оксидаза 2 (acyl-coenzyme A oxidase 2); AMACR — альфа-метилацил-КоА рацемаза (alpha-methylacyl-CoA racemase).

***Fig. 1.* Types of peroxisomal disorders**
RCDP — rhizomelic chondrodysplasia punctata; DBP — D-bifunctional protein; ACOX1 — acyl-coenzyme A oxidase 1; ACOX2 — acyl-coenzyme A oxidase 2; AMACR — alpha-vethylacyl-CoA racemase.

Пероксисомы регулируют гомеостаз активных форм кислорода и азотистых соединений, способствуют метаболизму полиаминов, углеводов и аминокислот, что делает эту органеллу важным регулятором клеточного метаболизма. Фермент каталаза, входящая в состав пероксисом, катализирует окислительно-восстановительные реакции [1].

Биогенез пероксисом, расщепление и созревание за счет импорта белков в пероксисомный матрикс зависят от набора пероксиновых белков, называемых пероксинами (Pex) [9]. Мутации в генах, кодирующих белки Pex, нарушают биогенез и функцию пероксисом и лежат в основе целого спектра заболеваний, известных как нарушения биогенеза пероксисом (peroxisome biogenesis disorders — PBDs). Возникновение пероксисомных заболеваний при нарушении биогенеза пероксисом и функции пероксисомных ферментов означает, что пероксисомы в клетках работают неправильно, отсутствуют или их количество сильно снижено. Это метаболические заболевания с мультисистемными проявлениями. У пациентов с заболеваниями спектра Целлвегера наблюдаются аномальные уровни промежуточных пероксисомных метаболитов.

Пероксисомные болезни подразделяются на возникающие вследствие нарушений биогенеза пероксисом и заболевания, вызванные дефицитом одного пероксисомного фермента. До недавнего времени выделяли такие заболевания, как болезнь Рефсума, неонатальная адренолейкодистрофия и синдром Целлвегера. Но в настоящее время, учитывая различные фенотипические проявления этих заболеваний и отсутствие генотип-фенотипических ассоциаций, Международное сообщество пероксисомных заболеваний рассматривает их как заболевания спектра Целлвегера легкой, среднетяжелой и тяжелой степени [10] **(рис. 1)**.

Расстройства биогенеза пероксисом, также называемые заболеваниями спектра Целлвегера, характеризуются аномальными биосинтезом, сборкой и функционированием пероксисом. Эти аутосомно-рецессивные расстройства вызваны мутациями в различных генах *PEX* или дефицитом одного фермента [3, 4, 11, 12]. У пациентов с заболеваниями спектра Целлвегера наблюдаются аномальные уровни промежуточных пероксисомных метаболитов.

Пероксисомные заболевания могут протекать с поражением печени — это заболевания, которые связаны как с мутациями в генах *PEX* (болезни спектра Целлвегера), так и с изолированным дефицитом пероксисомных белков/ферментов, которые кодируются другими генами, но находятся в пероксисомах (либо в мембране пероксисом, либо в их матриксе). Но пероксисомные заболевания могут протекать без поражения печени. Так, при мутациях в гене *PEX7*, сопровождающихся нарушением биогенеза пероксисом, развивается ризомелическая точечная хондродисплазия типа 1. А при изолированных дефицитах пероксисомных белков/ферментов, которые кодируются другими генами, но находятся в пероксисомах, развиваются другие типы метаболических заболеваний [10] **(табл. 1)**.

Метаболические нарушения, возникающие при заболеваниях спектра Целлвегера, связанных с нарушениями биогенеза пероксисом, часто влияют на развитие многих органов, включая мозг, печень, почки и мышцы. Для фенотипических групп заболеваний спектра Целлвегера описаны атипичные формы, что указывает на то, что полный спектр этих расстройств еще предстоит выявить. За последние 15 лет получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что пероксисомы являются органеллами иммуноме-

Таблица 1. **Пероксисомные заболевания с поражением печени и без поражения печени**

Table 1. **Peroxisomal diseases with and without liver damage**

Заболевание печени	Отсутствие заболеваний печени
PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX11β, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26 — нарушения биогенеза пероксисом — болезни спектра Целлвегера	*PEX7* — нарушения биогенеза пероксисом — ризомелическая точечная хондродисплазия (РТХД) типа 1
Изолированные дефициты пероксисомных белков/ферментов	Изолированные дефициты пероксисомных белков/ферментов
Ацил-КоА-оксидаза 1 (ACOX1) — находится в мембране пероксисом, кодируется геном *ACOX1* — дефицит ACOX1	Глицеронефосфат-О-ацилтрансфераза (GNPAT) — находится в мембране пероксисом, кодируется геном *GNPAT*, который расположен на плюсовой нити хромосомы 1 — РТХД тип 2
Ацил-КоА-оксидаза 2 (ACOX2) — кодируется геном *ACOX2* — дефицит ACOX2	Алкилглицеронфосфатсинтаза (AGPS) — находится в пероксисомах, кодируется геном *AGPS* — РТХД тип 3
PMP70 (ABCD3) — находится в мембране пероксисом, кодируется геном *ABCD3* — нарушение синтеза первичных желчных кислот	Жирная ацил-КоА-редуктаза 1 (FAR1) — локализуется в пероксисомах кардиомиоцитов, кодируется геном *FAR1* экзон 9 c.1094A>G p.Asp365Gly — РТХД тип 4
D-бифункциональный белок (HSD17B4), кодируется геном *HSD17B4,* который находится на 5-й хромосоме в локусе 5q23.1. — болезни спектра Целлвегера	Пероксин PEX5, взаимодействующий с пероксином PEX7, кодируется геном *PEX5* экзон 8 c.722dupA p.Val242fs — РТХД типа 5
α-метилацил-КоА-рацемаза (AMACR) — находится в митохондриях и пероксисомах, кодируется геном *AMACR* — нарушение синтеза первичных желчных кислот	Белок ABCD1 — находится в мембране пероксисом, кодируется локусом Xq28 на Х-хромосоме — Х-сцепленная адренолейкодистрофия
Дефицит желчной кислоты-КоА:аминокислоты N-ацилтрансферазы (BAAT) — находится в матриксе пероксисом, кодируется геном *BAAT* — нарушение синтеза первичных желчных кислот	Фитаноил-КоА-гидроксилаза (PHYH) — находится в матриксе пероксисом, кодируется геном *PHYH* на хромосоме 10 — болезнь Рефсума взрослых
	Фермент 1-ацилглицерол-3-фосфат О-ацилтрансфераза (ABCD5) — находится в пероксисомах, кодируется геном *ABCD5*, отвечает за процесс биосинтеза важнейших липидов клеточных мембран

таболизма и что их активность может регулировать различные аспекты иммунитета в норме и при заболеваниях [13]. Эфирные липиды, полученные из пероксисом, необходимы для выживания и развития нейтрофилов [14]. Эти данные могут частично объяснить, почему у некоторых пациентов с заболеваниями спектра Целлвегера наблюдается нейтропения. Сообщалось о необходимости эфирных липидов для образования, дифференцировки и созревания инвариантных естественных киллерных Т-клеток (iNKT) в тимусе [15]. Более того, пероксисомы непосредственно связаны с такими специфическими функциями клеток врожденного и адаптивного иммунитета, как фагоцитоз [16], высвобождение цитокинов [17—20] и продукция иммуноглобулина М (IgM) В-клетками [21]. В клинических исследованиях описаны пациенты с болезнями спектра Целлвегера, у которых наблюдались дефекты дифференцировки Т-клеток [22]. У пациентов выявлены гипоплазия тимуса и слабо развитые зоны, зависящие от Т-клеток, в лимфатических узлах и селезенке. Один пациент болел сепсисом и умер через 7 мес от пневмонии. Описан случай смерти новорожденного с болезнью спектра Целлвегера от грамотрицательного молниеносного сепсиса [22]. У младенца было низкое общее количество лейкоцитов в крови, особенно нейтрофилов. Кроме того, описано клиническое наблюдение 2-месячного младенца с болезнью спектра Целлвегера, у которого наблюдались лимфопения, атрофия тимуса и несколько рецидивирующих оппортунистических инфекций [23].

Таким образом, как клинические исследования, так и исследования на моделях животных позволяют предположить, что иммунные нарушения могут быть характерной чертой болезней спектра Целлвегера. Эти исследования демонстрируют, что существует связь между функцией пероксисом и развитием и функционированием иммунных клеток и что неблагоприятные прогнозы у пациентов с болезнью спектра Целлвегера частично являются следствием нарушения развития иммунитета, это приводит к инфекционным респираторным заболеваниям и сепсису [16].

Мы сообщаем о случае болезни спектра Целлвегера с гомозиготной мутацией в гене *PEX26* у двух мальчиков-близнецов. Это исследование обогащает клинические особенности и оценивает фенотипические и генотипические ассоциации, вызванные мутациями в гене *PEX26*.

При анализе опубликованных данных о патогенных вариантах мутаций в гене *PEX26* найдено 10 статей, относящихся к 32 случаям болезней спектра Целлвегера у детей [23—33]. При этом только у 5 детей подробно описаны постнатальные клинические проявления. Эти 5 детей были из Саудовской Аравии [24], Туниса [25], Америки [29, 31] и Китая [27]. У других пациентов кратко упомянуто только место мутации в гене *PEX26*.

Описана генотип-фенотипическая корреляция при мутациях в гене *PEX26* (4 мальчика и 1 девочка). У всех детей с раннего возраста отмечалась гипотония, при этом у 4 из них имелись трудности с кормлени-

ем [25, 27, 29, 31], у двух отмечались судороги [27, 31]. Все пациенты родились с деформациями лица и дисфункцией печени, включая желтуху, гепатомегалию, нарушение функции печени, холестаз. У 4 детей наблюдались увеличение родничков [24, 27, 29, 31] и выступающий лоб [24, 25, 27, 29]. У 3 пациентов были широкие черепные швы [27, 28, 31], у 4 — низко посаженные уши [24, 25, 27, 31], у 1 — плоское лицо [24], у 2 — готическое нёбо [24, 31], у 1 — плоский затылок [24], у 3 — широкая переносица [25, 29, 31], у 2 — микрогнатия [25, 31]. Патология центральной нервной системы, включая полимикрогирию, низкую плотность белого вещества, расширение желудочков, неправильное утолщение коры головного мозга, гигантскую извилину, субэпендимальную кисту, диагностированы у 4 детей [24, 25, 27, 31]. Патология функции зрения, включая нистагм, катарактальный кератит, атрофию зрительного нерва, легкую гипоплазию зрительного нерва, кровоизлияние на правом глазном дне, определялась у 4 детей [24, 25, 27, 31]. Патология почек, сопровождавшаяся усилением эхосигнала от коры, множественными мелкими кистами, обнаруживалась у 2 детей [27, 31]. У 1 ребенка наблюдались недифференцированная структура почек, инфекция мочевыводящих путей [27].

У 4 пациентов определялась патология костей, включая двустороннюю косолапость, хондродисплазию, точечную кальцификацию, хондрокальциноз, брахидактилию [24, 25, 29, 31]. Исследование сыворотки крови на очень длинноцепочечные жирные кислоты показало повышенный уровень С26 и/или С24. Прогноз неблагоприятный, 3 из 5 младенцев не выжили в течение первого года жизни [24, 25, 27].

В настоящее время в гене *PEX26* зарегистрировано 22 мутации, выявленные у 32 пациентов, вызывающие заболевания спектра Целлвегера. Среди них миссенс-вариант составил 45,5% (10/22), нонсенс-вариант — 22,7% (5/22), вариант со сдвигом рамки считывания — 22,7% (5/22) и сплайсинг-вариант — 9,1% (2/22). Наиболее распространенной формой среди всех мутаций в гене *PEX26* был миссенс-вариант (42/66, 63,64%), который выявлен у 24 пациентов (3 с синдромом Целлвегера, 4 с неонатальной адренолейкодистрофией, 8 с детской ризомелической точечной хондродисплазией и 9 с неустановленным диагнозом). Вариант С. 292C>T обнаружен как при неонатальной адренолейкодистрофии, так и при детской ризомелической точечной хондродисплазии, составляя наибольшую долю (16/66; 24,24%), но он не зарегистрирован при синдроме Целлвегера. Из 32 пациентов у 9 диагностирован синдром Целлвегера, из которых у 3 были миссенс-мутации (33,3%, 6/18), а у остальных 6 обнаружены патогенные мутации (66,7%, 12/18), включая нонсенс, сплайсинги или мутации со сдвигом рамки считывания. Еще 12 пациентам установлен диагноз неонатальной адренолейкодистрофии или ризомелической точечной хондродисплазии, при этом миссенс-мутации и патогенные мутации составили 84,6% (22/26) и 15,4% (4/26) от общего числа мутаций соответственно. Доля патогенных мутаций у пациентов с синдромом Целлвегера была значительно выше, чем у пациентов с неонатальной адренолейкодистрофией и ризомелической точечной хондродисплазией (p<0,001).

Цель исследования — описать особенности фенотипических проявлений болезни спектра Целлвегера у двух детей-близнецов с мутациями в гене *PEX26*.

Материал и методы

Проведен анализ динамики клинико-лабораторных данных и результатов диагностических исследований, выполненных в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ФГБУ «Российская детская клиническая больница» и ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минобрнауки России.

В исследовании участвовали двое детей-близнецов в возрасте 7 лет, наблюдавшихся в указанных учреждениях с 11 мес. Один из них (далее — 1-й ребенок) скончался в возрасте 6,5 года.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Результаты

Из представленных в **табл. 2** данных следует, что у детей, рожденных от многоплодной беременности, период новорожденности протекал относительно благополучно, однако на первом году жизни и в дальнейшем имело место отставание, как в моторном, так и в нервно-психическом развитии. При этом отмечались различия как в фенотипе дебюта **(табл. 3)**, так и в динамике дальнейшего развития заболевания.

У обоих детей имело место поражение печени, однако у одного ребенка симптоматика печеночной патологии проявлялась в более раннем возрасте и прогрессировала значительно интенсивнее, чем у другого **(табл. 4)**.

Дополнительно проведенные исследования показали имеющиеся патологические изменения в других органах и в мозге, однако выраженность их была различной у обоих детей **(табл. 5)**.

Молекулярно-генетическое исследование показало одинаковую мутацию в гене *PEX* у обоих детей **(табл. 6)**, при этом исследования методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) крови и мочи показали различную выраженность патологических изменений у этих детей-близнецов.

Таблица 2. **Особенности развития детей**

Table 2. **Developmental characteristics of affected children**

Критерий оценки	1-й ребенок	2-й ребенок
Течение беременности и родов	Шестая многоплодная беременность, сопровождавшаяся угрозой прерывания во всех триместрах, с показаниями к стационарному лечению. Роды вторые, на 37-й неделе, путем кесарева сечения (монохориальная диамниотическая двойня). Первая и вторая беременности были замершими (самопроизвольные выкидыши на ранних сроках). Третья беременность — рождение здорового мальчика (8 лет). Четвертая и пятая беременности также были замершими (самопроизвольные выкидыши на ранних сроках). Шестая беременность — настоящая	
Период новорожденности	Без осложнений. Вес при рождении 3000 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов	Без осложнений. Вес при рождении 2300 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 6/6 баллов
Навыки в 6 мес	Фиксирует взгляд, следит за игрушкой, с помощью взрослого переворачивается со спины на живот, самостоятельно не сидит, речевая продукция — гуление. При вертикализации скрещивает ноги, опора на ноги слабая, преимущественно на носки. Мышечный тонус в конечностях дистоничный, с преобладанием гипертонуса	Фиксирует взгляд, следит за игрушкой, с помощью взрослого переворачивается со спины на живот, самостоятельно не сидит, речевая продукция — гуление. При вертикализации скрещивает ноги, опора на ноги слабая, преимущественно на носки. Мышечный тонус в конечностях дистоничный, с преобладанием гипертонуса
Навыки в 1 год 4 мес	Вес 9,3 кг, рост 78 см. Окружность головы 48 см. Держит голову. В положении на животе опирается на руки; самостоятельно переворачивается со спины на живот; не ползает; самостоятельно не сидит (сидит с поддержкой); опоры на ноги нет	Вес 8,9 кг, рост 79 см. Окружность головы 48 см. Держит голову. В положении на животе опирается на руки; самостоятельно переворачивается со спины на живот; не ползает; самостоятельно не сидит (сидит с поддержкой); опоры на ноги нет

Таблица 3. **Клинические проявления**

Table 3. **Clinical feature**

Критерий оценки	1-й ребенок	2-й ребенок
Зрение	В возрасте от 1 до 2 лет наблюдалось прогрессирующее снижение зрения. К двум годам зрение полностью утратилось (амавроз, катаракта). Проведено оперативное вмешательство по поводу катаракты, однако восстановления зрения не произошло	В возрасте от 1 до 2 лет наблюдалось прогрессивное снижение зрения. К двум годам зрение полностью утратилось (амавроз, катаракта). В 2 года 4 мес диагностированы заднекапсульная катаракта I степени обоих глаз, экссудативная ретинопатия, множественные абсцедирующие халязионы век. К 5 годам развилась полиморфная катаракта III степени обоих глаз и прогрессирующая экссудативная ретинопатия
Слух	С 4 лет отмечаются нарушения слуха, диагностирована нейросенсорная тугоухость	Слух сохранен
Речь	Речь утратилась с 2 лет, однако сохранялось гуление	Речь утратилась с 2 лет, однако сохранялось гуление
Общение	Родственников узнает и реагирует на них. С 4 лет отсутствует способность воспринимать информацию на слух. Восприятие информации с помощью зрения также утрачено. Общается посредством эмоций и жестов. Оценка памяти, внимания и мышления затруднена	Родственников узнает и реагирует на них. Слуховое восприятие информации сохранено, однако зрительное восприятие отсутствует. Общается посредством эмоций и жестов. Оценка памяти, внимания и мышления затруднена
Мобильность	В 1 год передвигался с поддержкой за руку, самостоятельно ходить не мог. В 1 год 8 мес отмечено нарушение двигательной активности — утратил способность к ходьбе (по мнению матери, связано с потерей зрения), однако сохранял активное ползание. Функция жевания оставалась сохранной	Был более активным, его мобильность развивалась лучше. В 1 год ходил с поддержкой за руку и самостоятельно. В 2 года перенес гипертермию (до 40°С), после чего произошло резкое ухудшение двигательной активности — ребенок полностью утратил способность к передвижению. Отмечено нарушение жевательной функции, однако глотание оставалось сохранным. На фоне проводимой терапии частично восстановлена способность к жеванию
Система кроветворения	С возраста 5 лет — кишечные (мелена) и носовые кровотечения В 3 года значительное снижение уровня гемоглобина (анемия III степени смешанного генеза), тромбоцитов. Витамин К-резистентная коагулопатия. Ребенок умер в возрасте 6,5 года	Кровотечений не было Анемия легкой степени

Таблица 4. **Патологические изменения печени**
Table 4. **Pathological liver changes**

1-й ребенок	2-й ребенок
В возрасте 2 мес по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены увеличение печени с реактивными изменениями, умеренная спленомегалия и дисметаболическая нефропатия	В 1 год при пальпации увеличение печени не выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости отмечены гепатоспленомегалия и усиление сосудистого рисунка печени вследствие уплотнения стенок вен портальной системы
В 6 мес впервые выявлено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — 519 Ед/л и 563 Ед/л соответственно. В возрасте 11 мес сохранялся синдром цитолиза: АсАТ — 160 Ед/л, АлАТ — 88 Ед/л	В 6 мес впервые выявлено повышение уровней АлАТ (322 Ед/л) и АсАТ (467 Ед/л). В возрасте 11 мес сохранялся синдром цитолиза: АсАТ — 264 Ед/л, АлАТ — 124 ЕД/л. Отмечено повышение уровней γ-глутамилтранспептидазы до 61 Ед/л и альфа-фетопротеина до 642,29 Ед/л
В 1 год 4 мес при пальпации печень выступала на 4 см ниже края реберной дуги (по среднеключичной линии — 4 см, по парастернальной — 6 см, по стернальной — 4 см). Селезенка увеличена, ее нижний край определялся на 4 см ниже реберной дуги. Диагностирован хронический криптогенный гепатит	В 1 год 4 мес при пальпации печень выступала на 1,5 см ниже края реберной дуги (по среднеключичной линии — 3 см, по парастернальной — 3,5 см, по стернальной — 4,5 см). Селезенка увеличена, ее нижний край определялся на 2 см ниже реберной дуги. Диагностирован хронический криптогенный гепатит
В 1 год 4 мес по данным УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия: правая доля — 97 мм, левая доля — 65 мм. Отмечено повышение эхогенности, наличие тяжистости печеночного рисунка. Диаметр воротной вены увеличен до 6 мм, контур печени четкий, неровный, выражена дольчатость. Визуализирован просвет пупочной вены без кровотока	В 1 год 4 мес по данным УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия: правая доля — 80 мм, левая доля — 58 мм. Отмечено повышение эхогенности и тяжистость печеночного рисунка. Диаметр воротной вены увеличен до 5 мм, контур печени четкий и ровный
В возрасте 5 лет диагностированы хронический криптогенный гепатит, цирроз печени и портальная гипертензия	В возрасте 5 лет при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени. По данным непрямой эластометрии обнаружены признаки умеренного фиброза печени

Таблица 5. **Результаты других исследований**
Table 5. **Additional studies**

1-й ребенок	2-й ребенок
В возрасте 1 год 4 мес УЗИ сердца — дополнительная трабекула в полости левого желудочка	В возрасте 1 год 4 мес УЗИ сердца — морфометрические и функциональные параметры сердца в норме
УЗИ щитовидной железы — признаки эндемического зоба	В возрасте 1 год 4 мес УЗИ щитовидной железы — объем на верхней границе нормы, изменений паренхимы нет
В возрасте 1 год 4 мес нейросонография — умеренное расширение ликворной системы, структурных изменений паренхимы нет, показатели гемодинамики не изменены	В возрасте 1 год 4 мес нейросонография — признаки расширения боковых и III желудочков, повышение индекса резистентности по передней мозговой артерии (0,72 см/с)
	МРТ головного мозга (11 месяцев) — МР-картина дистрофических изменений головного мозга (преимущественно белого вещества), развития смешанной заместительной гидроцефалии
	ЭЭГ (11 мес) — корковая ритмика дезорганизована, типичной эпилептиформной активности и локальных изменений нет. В затылочных отделах коры регистрируются отдельные заостренные тета-волны S>D.
	ТМС (11 мес, 16 мес) — данных за наследственные аминоацидопатии, органические ацидурии и нарушения митохондриального бета-окисления нет

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭЭГ — электроэнцефалография; ТМС — тандемная масс-спектрометрия.
Note. MRI — magnetic resonance imaging; EEG — electroencephalography; TMS — tandem mass spectrometry.

Обсуждение

Ген *PEX26*, расположенный в локусе 22q11.21 22-й хромосомы, в своей структуре содержит шесть экзонов. Он экспрессируется во всех тканях организма и кодирует белок сборки пероксисом 26 (пероксин-26 — PEX26). PEX26 представляет собой мембранный пероксисомный белок с одним трансмембранным доменом [34, 35]. С-концевая часть PEX26 расположена в мембране пероксисомы и обращена к ее матриксу, N-концевая часть находится в цитозоле и имеет важное значение для связывания с PEX6 [26, 34, 36]. Показано, что PEX26 способствует прикреплению к пероксисомной мембране образующегося в цитоплазме АТФазного комплекса PEX1-PEX6 AAA [37, 38], вместе с тем аминокислотных остатков PEX26 достаточно для связывания с PEX6 [39] **(рис. 2)**. Комплекс PEX1-PEX6 участвует в высвобождении моноубиквитинированного PEX5 из пероксисомной мембраны в цитоплазму. PEX5,

Таблица 6. **Результаты специальных методов исследования**
Table 6. **Specialized diagnostic methods**

Критерий оценки	1-й ребенок	2-й ребенок
Исследование крови методом ТМС	АА 5-Oxo Pro 239,494 мкМ/мл (норма 9—150)	АА 5-Oxo Pro 144,5 мкМ/мл (норма 9—150)
Исследование мочи методом ТМС		
4-гидроксифенилпируват (норма 0—2 мМ/М креатинина)	15,79	1442,19
Адипиновая кислота (норма 0—12 мМ/М креатинина)	9,51	21,99
Себациновая кислота (норма 0—2 мМ/М креатинина)	195,54	244,35
Субериновая кислота (норма 0—2 мМ/М креатинина)	60,82	85,77
4-гидроксифениллактат (норма 6—28 мМ/М креатинина)	131,12	15,58
Молекулярно-генетическое исследование	В экзоне 3 гена *PEX26* (NM_017929) выявлена замена c.T347A:p.L116Q в гомозиготном состоянии (глубина покрытия ×137), не описанная ранее как патогенная в базе по мутациям человека HGMD. В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD (genome), данная замена ни разу не встречалась. Проверка в программах по предсказанию патогенности нуклеотидных замен SIFT и Polyphen2 показала высокую вероятность патогенности данной замены	В экзоне 3 гена *PEX26* (NM_017929) выявлена замена c.T347A:p.L116Q в гомозиготном состоянии (глубина покрытия ×137), не описанная ранее как патогенная в базе по мутациям человека HGMD. В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD (genome), данная замена ни разу не встречалась. Проверка в программах по предсказанию патогенности нуклеотидных замен SIFT и Polyphen2 показала высокую вероятность патогенности данной замены

Примечание. ТМС — тандемная масс-спектрометрия.
Note. TMS — tandem mass spectrometry.

в свою очередь, является цитозольным рецептором для пероксисомных матриксных белков и обеспечивает их перенос внутрь пероксисом [34, 35, 39].

Дефекты в структуре PEX26 снижают его способность связываться с PEX1-PEX6, что ведет к замедлению импорта пероксисомных белков и нарушению сборки новых пероксисом. В результате в организме накапливаются токсичные для нервной системы, печени и надпочечников продукты — жирные кислоты с очень длинной цепью, пристановая, фитановая и другие кислоты. А дефицит плазмалогенов, возникающий в результате сбоя в работе пероксисом, негативно влияет на рост и психомоторное развитие [12, 32, 39—42].

С мутациями гена *PEX26* ассоциировано около 4,2% всех случаев развития болезней спектра синдрома Целлвегера. Патогенные варианты располагаются по всему гену. Чаще других встречается замена c.292C>T (p.Arg98Trp) [34, 42].

Мутации в гене *PEX26* распределены по всему гену, но 70% патогенных мутаций при синдроме Целлвегера локализованы в N-концевой части **(см. рис. 2)**, включая нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания и сплайсинга, которые теоретически вызывают усечение функционального домена и/или делецию большого домена в пероксинах, что приводит к их дисфункции. Чем ближе участок мутации находится к N-концу, тем сильнее повреждение структуры и гомеостаза пероксисом. Мутации в гене *PEX26*, обнаруженные у пациентов с синдромом Целлвегера, серьезно нарушают импорт белка пероксисомного матрикса, что постепенно влияет на выработку энергии, обеспечивающей расщепление пероксисом [43]. Таким образом, эти мутации приводят к полной или почти полной потере уровня белка и функции и являются наиболее тяжелыми у пациентов с синдромом Целлвегера. Напротив, миссенс-варианты, которые частично сохраняют функцию, оказывают меньшее влияние на сборку пероксисом [1, 44]. У пациентов с неонатальной адренолейкодистрофией или инфантильной болезнью Рефсума, в основном ассоциированными с миссенс-мутациями, наблюдались умеренные или легкие клинические фенотипы. Тяжесть мутации зависит от влияния на функцию *PEX26*. Исследования показали, что доля патогенных мутаций при синдроме Целлвегера значительно выше, чем при неонатальной адренолейкодистрофии или инфантильной болезни Рефсума ($p<0,05$) [27]. Это может объяснить, почему фенотип синдрома Целлвегера является более тяжелым, чем другие фенотипы болезней спектра Целлвегера. Тип мутации *PEX26* может помочь предсказать тяжесть отдельных случаев.

С учетом патофизиологии болезни спектра Целлвегера подразделяются на три категории. Первая группа — тяжелобольные новорожденные с синдромом Целлвегера, находящиеся в критическом состоянии, большинство из которых не доживают до одного года. Вторая группа — неонатальная адренолейкодистрофия, которая обычно сопровождается атрофией коры надпочечников, и большинство детей уми-

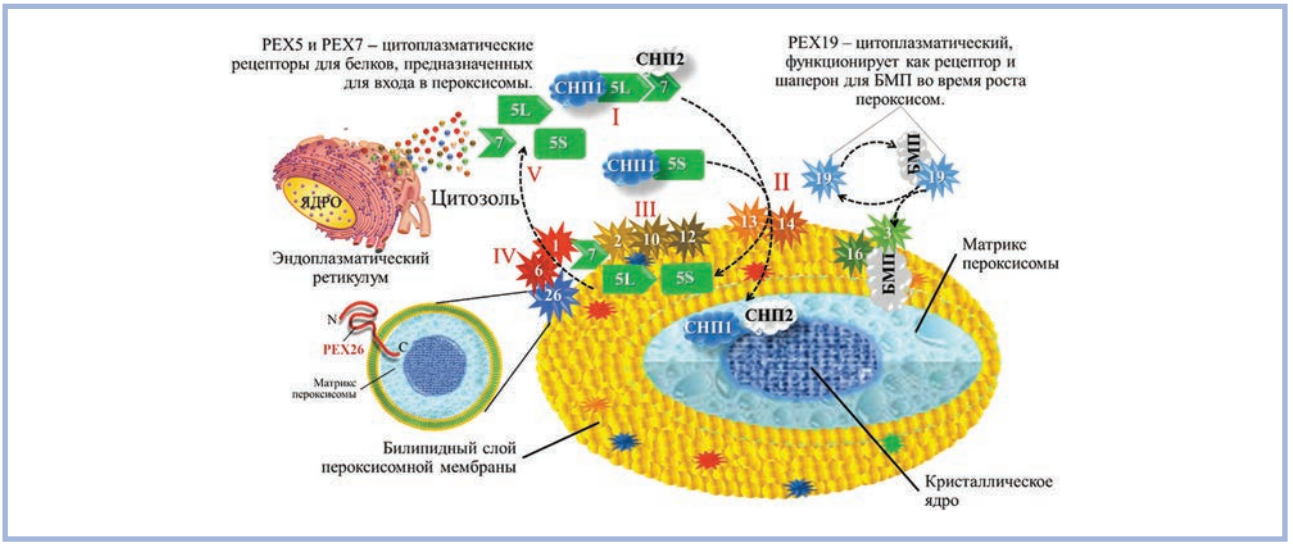


***Рис. 2.* Схема взаимодействия пероксинов при функционировании пероксисом с акцентом на пероксин 26.**
Цифрами обозначены пероксины (PEX). СНП — сигнал нацеливания на пероксисомы; БМП — белок мембраны пероксисомы; 5L — длинная цепь PEX5; 5S — короткая цепь PEX5.
Белки пероксисомного матрикса кодируются ядерными генами и синтезируются на рибосомах. Вновь синтезированные белки распознаются одной из двух изоформ цитозольного рецепторного белка PEX5 (PEX5S и PEX5L) или PEX7 (I). Нагруженный матричным белком PEX7 направляется в пероксисому, взаимодействуя с PEX5L. Нагруженные матричным белком рецепторы PEX5S/L распознаются комплексом стыковки пероксисом, состоящим из PEX13 и PEX14 (II). Белки пероксисомного матрикса импортируются в просвет пероксисом, после чего PEX5S/L моноубиквитинируется комплексом лигазы E3 PEX2-PEX10-PEX12 (III). Затем моноубиквитинированный PEX5S/L высвобождается из пероксисомной мембраны комплексом PEX1-PEX6-PEX26 (IV). Моноубиквитинированный PEX5S/L деубиквитинируется в цитозоле, после чего PEX5S/L и PEX7 становятся доступными для следующего цикла импорта белков в пероксисому (V).

***Fig. 2.* Schematic representation of peroxin interactions in peroxisome functioning with emphasis on peroxin 26.**
Numbers indicate peroxins (PEX). SNP — peroxisomal targeting signal; BMP — peroxisomal membrane protein; 5L — long-chain PEX5; 5S — short-chain PEX5.
Peroxisomal matrix proteins are encoded by nuclear genes and synthesized on ribosomes. Newly synthesized proteins are recognized by one of two isoforms of the cytosolic receptor protein PEX5 (PEX5S and PEX5L) or PEX7 (I). The matrix protein-loaded PEX7 is directed to the peroxisome by interacting with PEX5L. PEX5S/L receptors, loaded with matrix proteins, are recognized by the peroxisomal docking complex consisting of PEX13 and PEX14 (II). Peroxisomal matrix proteins are imported into the peroxisomal lumen, after which PEX5S/L undergoes monoubiquitination by the E3 ligase complex PEX2-PEX10-PEX12 (III). The monoubiquitinated PEX5S/L is then released from the peroxisomal membrane by the PEX1-PEX6-PEX26 complex (IV). Finally, monoubiquitinated PEX5S/L is deubiquitinated in the cytosol, making PEX5S/L and PEX7 available for the next protein import cycle into the peroxisome (V).

рают в возрасте до 3—5 лет. Третья группа — детская болезнь Рефсума — легкая степень. У большинства пациентов отмечается атаксия, и многие из них могут перейти в подростковый возраст. Различия между тремя группами заболеваний обусловлены тяжестью клинического фенотипа и генотипической мутацией [45—47]. Сообщалось о синдроме Хеймлера — очень легком и уникальном клиническом фенотипе, связанном с дефектами в гене *PEX*. Синдром Хеймлера считается разновидностью болезней спектра Целлвегера [48, 49], однако данная классификация не является общепринятой.

Синдром Целлвегера — мультисистемное заболевание, которое проявляется уже при рождении и характеризуется тяжелыми характерными черепно-лицевыми деформациями, гипотонией и судорогами. В 80% случаев определяется гепатомегалия, в 70% — кисты почек [46]. Типичными, но не всегда распознаваемыми при первом обследовании являются катаракта и нейросенсорная тугоухость [40]. У детей с синдромом Целлвегера с мутациями в гене *PEX26* были выражены гипотония, деформации лица, нарушения функции печени и повышенный уровень жирных кислот C26/C24. Однако частота судорог в неонатальном периоде меньше (40%), чем частота гипотонии и заболеваний печени, что может быть объяснено атипичным течением заболевания в неонатальном периоде или ранней смертью, когда все клинические проявления еще не успели развернуться.

Считается, что при заболеваниях спектра Целлвегера наиболее часто (70%) определяются мутации в гене *PEX1* и при мутациях в гене *PEX1* типичны кисты почек [50]. При мутациях в гене *PEX26* микрокисты почек описаны в 2 случаях из 5 [27, 31]. В нашем исследовании у двух мальчиков-близнецов с мутациями в гене *PEX26* кисты почек не обнаружены.

У младенцев с синдромом Целлвегера с мутацией в гене *PEX1* не сообщалось о патологии костной системы. У детей с мутациями в гене *PEX26* описаны костные деформации [24, 25, 27, 29, 31]. В нашем исследовании также имелись костно-лицевые деформации, характеризующиеся высоким выступающим лбом, низко посаженными ушками, глубокой переносицей, аномалией зубной эмали **(рис. 3)**.

С помощью МРТ или УЗИ головного мозга выявлены полимикрогирия и вентрикуломегалия у 80% новорожденных с мутациями в гене *PEX26*, которые могут способствовать диагностике заболевания. У наблюдаемых нами детей также обнаружены сходные изменения головного мозга.

Из описанных 32 патогенных вариантов мутаций в гене *PEX26* в 9 случаях диагностирован синдром Целлвегера, в 4 — неонатальная адренолейкодистрофия, в 8 — инфантильная болезнь Рефсума, а 11 случаев не были клинически диагностированы. Во всех случаях наблюдались рецессивные модели, выявлены 21 (65,6%) гомозиготный вариант и 11 (34,4%) сложных гетерозиготных вариантов. При синдроме Целлвегера все мутации были гомозиготными, но содержали несколько типов вариаций (сдвиг рамки считывания, нонсенс, миссенс и мутации сплайсинга). Сложные гетерозиготные мутации обнаружены только в случаях неонатальной адренолейкодистрофии и в основном в случаях инфантильной болезни Рефсума (7 случаев из 8; 87,5%).

Исследования наших случаев двух мальчиков-близнецов соответствуют неонатальной адренолейкодистрофии. При этом в экзоне 3 гена *PEX26* (NM_017929) выявлена замена c.T347A:p.L116Q в гомозиготном состоянии (глубина покрытия ×137), не описанная ранее как патогенная в базе по мутациям человека HGMD. В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD (genome), данная замена ни разу не встречалась. Проверка в программах по предсказанию патогенности нуклеотидных замен SIFT и Polyphen2 показала высокую вероятность патогенности данной замены.

Наиболее часто встречающейся мутацией в гене *PEX26* при заболеваниях спектра Целлвегера является миссенс-мутация c.292C>T, которая заменяет аргинин, расположенный в аминокислотном положении 98, триптофаном (p.Arg98Trp). Эта миссенс-мутация влияет на стабильную экспрессию PEX26. Связывающий домен PEX6 разрушается, и способность участвовать во взаимодействии между PEX6 и PEX1 снижается [38, 39]. Однако влияние повторной мутации c.292C>T было относительно незначительным. Это отмечено не только при неонатальной адренолейкодистрофии и при инфантильной болезни Рефсума. Одна и та же мутация может сопровождаться наличием различных клинических фенотипов, которые могут быть связаны с температурной чувствительностью.

В нашем исследовании у одного из детей-близнецов имела место температурная чувствительность **(см. табл. 3)**, когда в возрасте 2 лет на фоне гипертермии (до 40°C) наблюдалось резкое ухудшение мобильности — ребенок перестал двигаться.



Рис. 3. **Дети-близнецы с болезнью спектра Целлвегера (мутации в гене *PEX26*).**

Fig. 3. **Twin children with Zellweger spectrum disorder (mutations in the *PEX26* gene).**

Заключение

Поскольку мутация c.T347A:p.L116Q в экзоне 3 гена *PEX26* (NM_017929), выявленная в нашем исследовании, еще не была идентифицирована при синдроме Целлвегера, а в контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD (genome), данная замена ни разу не встречалась, предполагается, что она сопровождается остаточным уровнем белка и его функции и, таким образом, проявляется относительно мягким клиническим фенотипом — неонатальной адренолейкодистрофией.

Таким образом,у двух мальчиков-близнецов с заболеванием спектра Целлвегера развились деформации лица, гипотония, трудности с кормлением и судороги. В гене *PEX26* обнаружена новая патогенная мутация c.T347A:p.L116Q в гомозиготном состоянии. Мы также обобщили клинические проявления заболеваний спектра Целлвегера, о которых сообщалось у детей с мутацией гена *PEX26*, включая характерный черепно-лицевой дисморфизм, гипотонию, церебральные дисфункции, нарушения функции печени. В анализах сыворотки крови определялся повышенный уровень очень длинноцепочечных жирных кислот. Однако у детей с мутацией в гене *PEX26* судороги и кисты почек менее очевидны в неонатальном возрасте. Ранее не описанная мутация c.T347A:p.L116Q в гене *PEX26* при заболеваниях спектра Целлвегера приводит к относительно мягкому клиническому фенотипу — неонатальной адренолейкодистрофии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annual Review of Biochemistry*. 2006;75:295-332. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133329
2. Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiological Reviews*. 2023;103(1):957-1024. https://doi.org/10.1152/physrev.00051.2021
3. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1863(5):922-933. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.015
4. Wanders RJ, van Roermund CW, Schutgens RB, Barth PG, Heymans HS, van den Bosch H, Tager JM. The inborn errors of peroxisomal β-oxidation: a review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1990;13(1):4-36. https://doi.org/10.1007/BF01799330
5. Zhang W, Narvaez Rivas M, Setchell KDR. Tandem mass spectrometry of serum cholestanoic (C27) acids — Typical concentration ranges and application to the study of peroxisomal biogenesis disorders. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*. 2024;34:34-43. https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2024.10.005
6. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, McLean BN, Brown AY, Vreken P, Waterham HR, Wanders RJ. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nature Genetics*. 2000;24(2):188-191. https://doi.org/10.1038/72861
7. Setchell KD, Heubi JE, Bove KE, O'Connell NC, Brewsaugh T, Steinberg SJ, Moser A, Squires RH Jr. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):217-232. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50017
8. Verhagen JM, Huijmans JG, Williams M, van Ruyven RL, Bergen AA, Wouters CH, Brooks AS. Incidental finding of alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency in a patient with oculocutaneous albinism type 4. *American Journal of Medical Genetics*. 2012;158A(11):2931-2934. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35611
9. Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2013;14(12):803-817. https://doi.org/10.1038/nrm3700
10. Watkins PA, Chen L, Braverman N. Peroxisomal disordersin children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balisreri WF, eds. *Liver Disease in Children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021: 671-697.
11. Berendse K, Engelen M, Ferdinandusse S, Majoie CB, Waterham HR, Vaz FM, Koelman JH, Barth PG, Wanders RJ, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical manifestations in patients surviving into adulthood. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016;39(1):93-106. https://doi.org/10.1007/s10545-015-9880-2
12. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Steinberg SJ, Wangler MF, Rush ET, Hacia JG, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;117(3):313-321. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.009
13. Di Cara F, Savary S, Kovacs WJ, Kim P, Rachubinski RA. The peroxisome: an up-and-coming organelle in immunometabolism. *Trends in Cell Biology*. 2023;33(1):70-86. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.06.001
14. Lodhi IJ, Wei X, Yin L, Feng C, Adak S, Abou-Ezzi G, Hsu FF, Link DC, Semenkovich CF. Peroxisomal lipid synthesis regulates inflammation by sustaining neutrophil membrane phospholipid composition and viability. *Cell Metabolism*. 2015;21(1):51-64. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.002
15. Fletcher JM, Jordan MA, Snelgrove SL, Slattery RM, Dufour FD, Kyparissoudis K, Besra GS, Godfrey DI, Baxter AG. Congenic analysis of the NKT cell control gene Nkt2 implicates the peroxisomal protein Pxmp4. *Journal of Immunology*. 2008;181(5):3400-3412. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3400
16. Di Cara F, Sheshachalam A, Braverman NE, Rachubinski RA, Simmonds AJ. Peroxisome-Mediated Metabolism Is Required for Immune Response to Microbial Infection. *Immunity*. 2017; 47(1):93-106.e7. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.016
17. Dixit E, Boulant S, Zhang Y, Lee AS, Odendall C, Shum B, Hacohen N, Chen ZJ, Whelan SP, Fransen M, Nibert ML, Superti-Furga G, Kagan JC. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*. 2010;141(4):668-681. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.018
18. Meghnem D, Leong E, Pinelli M, Marshall JS, Di Cara F. Peroxisomes Regulate Cellular Free Fatty Acids to Modulate Mast Cell TLR2, TLR4, and IgE-Mediated Activation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:856243. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856243
19. Nath AS, Parsons BD, Makdissi S, Chilvers RL, Mu Y, Weaver CM, Euodia I, Fitze KA, Long J, Scur M, Mackenzie DP, Makrigiannis AP, Pichaud N, Boudreau LH, Simmonds AJ, Webber CA, Derfalvi B, Hammon Y, Rachubinski RA, Di Cara F. Modulation of the cell membrane lipid milieu by peroxisomal beta-oxidation induces Rho1 signaling to trigger inflammatory responses. *Cell Reports*. 2022;38(9):110433. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110433
20. Vijayan V, Srinu T, Karnati S, Garikapati V, Linke M, Kamalyan L, Mali SR, Sudan K, Kollas A, Schmid T, Schulz S, Spengler B, Weichhart T, Immenschuh S, Baumgart-Vogt E. A New Immunomodulatory Role for Peroxisomes in Macrophages Activated by the TLR4 Ligand Lipopolysaccharide. *Journal of Immunology*. 2017;198(6):2414-2425. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601596
21. Muri J, Corak B, Matsushita M, Baes M, Kopf M. Peroxisomes Are Critical for the Development and Maintenance of B1 and Marginal Zone B Cells but Dispensable for Follicular B Cells and T Cells. *Journal of Immunology*. 2022;208(4):839-850. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100518
22. Lucaccioni L, Righi B, Cingolani GM, Lugli L, Della Casa E, Torcetta F, Iughetti L, Berardi A. Overwhelming sepsis in a neonate affected by Zellweger syndrome due to a compound heterozygosis in *PEX6* gene: a case report. *BMC Medical Genetics*. 2020;21(1):229. https://doi.org/10.1186/s12881-020-01175-y
23. Fazi C, Lodi L, Magi L, Canessa C, Giovannini M, Pelosi C, Pochiero F, Procopio E, Donati MA, Azzari C, Ricci S. Case Report: Zellweger Syndrome and Humoral Immunodeficiency: The Relevance of Newborn Screening for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:852943. https://doi.org/10.3389/fped.2022.852943
24. Al-Sayed M, Al-Hassan S, Rashed M, Qeba M, Coskun S. Preimplantation genetic diagnosis for Zellweger syndrome. *Fertility and Sterility*. 2007;87(6):1468.e1-1468.e3. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.09.014
25. Ben Turkia H, Yangui M, Azzouz H, Ben Chehida A, Ben Abelaziz R, Abdelmoula MS, Nasrallah F, Kaabachi N, Wanders R, Tebib N, Ben Dridi MF. A novel mutation in *PEX26* gene in Zellweger syndrome: a case report. *La Tunisie Medicale*. 2011;89(3): 288-291.

26. Furuki S, Tamura S, Matsumoto N, Miyata N, Moser A, Moser HW, Fujiki Y. Mutations in the peroxin Pex26p responsible for peroxisome biogenesis disorders of complementation group 8 impair its stability, peroxisomal localization, and interaction with the Pex1p x Pex6p complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(3):1317-1323. https://doi.org/10.1074/jbc.M510044200
27. He Y, Lin SB, Li WX, Yang L, Zhang R, Chen C, Yuan L. *PEX26* gene genotype-phenotype correlation in neonates with Zellweger syndrome. *Translational Pediatrics*. 2021;10(7):1825-1833. https://doi.org/10.21037/tp-21-103
28. Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, Miyata N, Moser A, Shimozawa N, Moser HW, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y. Mutations in Novel Peroxin Gene *PEX26* That Cause Peroxisome-Biogenesis Disorders of Complementation Group 8 Provide a Genotype-Phenotype Correlation. *American Journal of Human Genetics*. 2003;73(2):233-246. https://doi.org/10.1086/377004
29. Rife E, Dunbar AE, Nelson SL, Andersson HC. Stippled Chondral Calcifications of the Patella in Zellweger Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2018;192:265. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.064
30. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, Braverman N. The *PEX* Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004;83(3):252-263. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.008
31. Stowe RC, Agarwal S. Novel *PEX26* Mutation Causing Zellweger Syndrome Presenting as Feeding Intolerance and Hypotonia. *Pediatric Neurology*. 2017;75:96-97. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.012
32. Tanaka AJ, Okumoto K, Tamura S, Abe Y, Hirsch Y, Deng L, Ekstein J, Chung WK, Fujiki Y. A newly identified mutation in the PEX26 gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*. 2019;5(1):a003483. https://doi.org/10.1101/mcs.a003483
33. Weller S, Cajigas I, Morrell J, Obie C, Steel G, Gould SJ, Valle D. Alternative Splicing Suggests Extended Function of *PEX26* in Peroxisome Biogenesis. *American Journal of Human Genetics*. 2005;76(6):987-1007. https://doi.org/10.1086/430637
34. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1822(9):1430-1441. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.04.006
35. Girzalsky W, Saffian D, Erdmann R. Peroxisomal protein translocation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1803(6):724-731. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.01.002
36. Nazarko TY. Pexophagy is responsible for 65% of cases of peroxisome biogenesis disorders. *Autophagy*. 2017;13(5):991-994. https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1291480
37. Guder P, Lotz-Havla AS, Woidy M, Reiß DD, Danecka MK, Schatz UA, Becker M, Ensenauer R, Pagel P, Büttner L, Muntau AC, Gersting SW. Isoform-specific domain organization determines conformation and function of the peroxisomal biogenesis factor PEX26. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*. 2019;1866(3):518-531. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.013
38. Matsumoto N, Tamura S, Fujiki Y. The pathogenic peroxin Pex26p recruits the Pex1p-Pex6p AAA ATPase complexes to peroxisomes. *Nature Cell Biology*. 2003;5(5):454-460. https://doi.org/10.1038/ncb982
39. Tamura S, Matsumoto N, Takeba R, Fujiki Y. AAA peroxins and their recruiter Pex26p modulate the interactions of peroxins involved in peroxisomal protein import. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(35):24336-24346. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588038
40. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10:151. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0368-9
41. Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, Ramirez C. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;134(3):217-222. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.09.007
42. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. *Zellweger Spectrum Disorder.* In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2024.
43. Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, Tanaka AJ, Okumoto K, Honsho M, Tamura S, Miyata N, Yamashita T, Chung WK, Kuroiwa T. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases. *Journal of Cell Science*. 2020;133(9):jcs236943. https://doi.org/10.1242/jcs.236943
44. Weller S, Gould SJ, Valle D. Peroxisome biogenesis disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2003;4:165-211. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110424
45. Bousfiha A, Bakhchane A, Charoute H, Riahi Z, Snoussi K, Rouba H, Bonnet C, Petit C, Barakat A. A novel PEX1 mutation in a Moroccan family with Zellweger spectrum disorders. *Human Genome Variation*. 2017;4:17009. https://doi.org/10.1038/hgv.2017.9
46. Cheillan D. Zellweger Syndrome Disorders: From Severe Neonatal Disease to Atypical Adult Presentation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1299:71-80. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_6
47. Percy AK, Rutledge SL. Adrenoleukodystrophy and related disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2001;7(3):179-189. https://doi.org/10.1002/mrdd.1026
48. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, Urquhart JE, Chandler KE, Williams SG, Roberts NA, El Alloussi M, Black GC, Ferdinandusse S, Ramdi H, Heimler A, Fryer A, Lynch SA, Cooper N, Ong KR, Smith CE, Inglehearn CF, Mighell AJ, Elcock C, Poulter JA, Tischkowitz M, Davies SJ, Sefiani A, Mironov AA, Newman WG, Waterham HR, Van Camp G. Heimler Syndrome Is Caused by Hypomorphic Mutations in the Peroxisome-Biogenesis Genes *PEX1* and *PEX6*. *American Journal of Human Genetics*. 2015;97(4):535-545. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.08.011
49. Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG. Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. *Human Mutation*. 2009;30(3):E467-480. https://doi.org/10.1002/humu.20932
50. Preuss N, Brosius U, Biermanns M, Muntau AC, Conzelmann E, Gartner J. *PEX1* mutations in complementation group 1 of Zellweger spectrum patients correlate with severity of disease. *Pediatric Research*. 2002;51(6):706-714. https://doi.org/10.1203/00006450-200206000-00008

Поступила 25.12.2024
Received 25.12.2024
Принята в печать 21.01.2025
Accepted 21.01.2025

Договор (публичная оферта)

г. Москва 14 декабря 2020 г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.

1.2. В соответствии с п. 3 ст. 438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.

1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.

2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п. 2.1.1. Договора;

2.1.3. Доведение Статьи и отдельные ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).

2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п. 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.

2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп. 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.

2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п. 2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п. 2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

— немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

— возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Список журналов:

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
7. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
8. Клиническая дерматология и венерология
9. Лабораторная служба
10. Медицинские технологии. Оценка и выбор
11. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)
14. Пластическая хирургия и эстетическая медицина
15. Проблемы репродукции
16. Профилактическая медицина
17. Российский вестник акушера-гинеколога
18. Российский журнал боли
19. Судебно-медицинская экспертиза
20. Флебология

МЕДИА СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

• онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru

• в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

• «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru

• «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

• zakaz@mediasphera.ru

• +7 495 482 4329

ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Ксимедон®

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин

Средство, ускоряющее регенерацию тканей, с широким спектром действия

- Ускоряет процессы регенерации тканей
- Сокращает сроки заживления ран, ожогов, отморожений
- Улучшает приживление кожных трансплантатов при аутодермопластике
- Улучшает регионарное кровообращение
- Нормализует иммунную систему
- Стимулирует эритро- и лейкопоэз
- Повышает неспецифическую резистентность организма
- Стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты
- Оказывает противовоспалительное и антимикробное действия

Препарат не оказывает конкурентного действия при приеме других лекарственных средств



Показания к применению

- до- и послеоперационные периоды для профилактики гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран
- глубокие и поверхностные ожоги (подготовка больных к аутодермопластике)
- тромбофлебиты глубоких вен нижних конечностей
- гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и костей
- длительно незаживающие раны
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- трофические язвы
- микробная экзема
- отморожение
- пролежни
- стрептококковые инфекции (ангина, рожа)
- хронический остеомиелит
- вирусные гепатиты
- хронический бронхит
- туберкулез легких
- пневмония
- псориаз
- ревматизм

Сканируйте QR-код, чтобы более подробно ознакомиться с инструкцией по применению препарата

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ