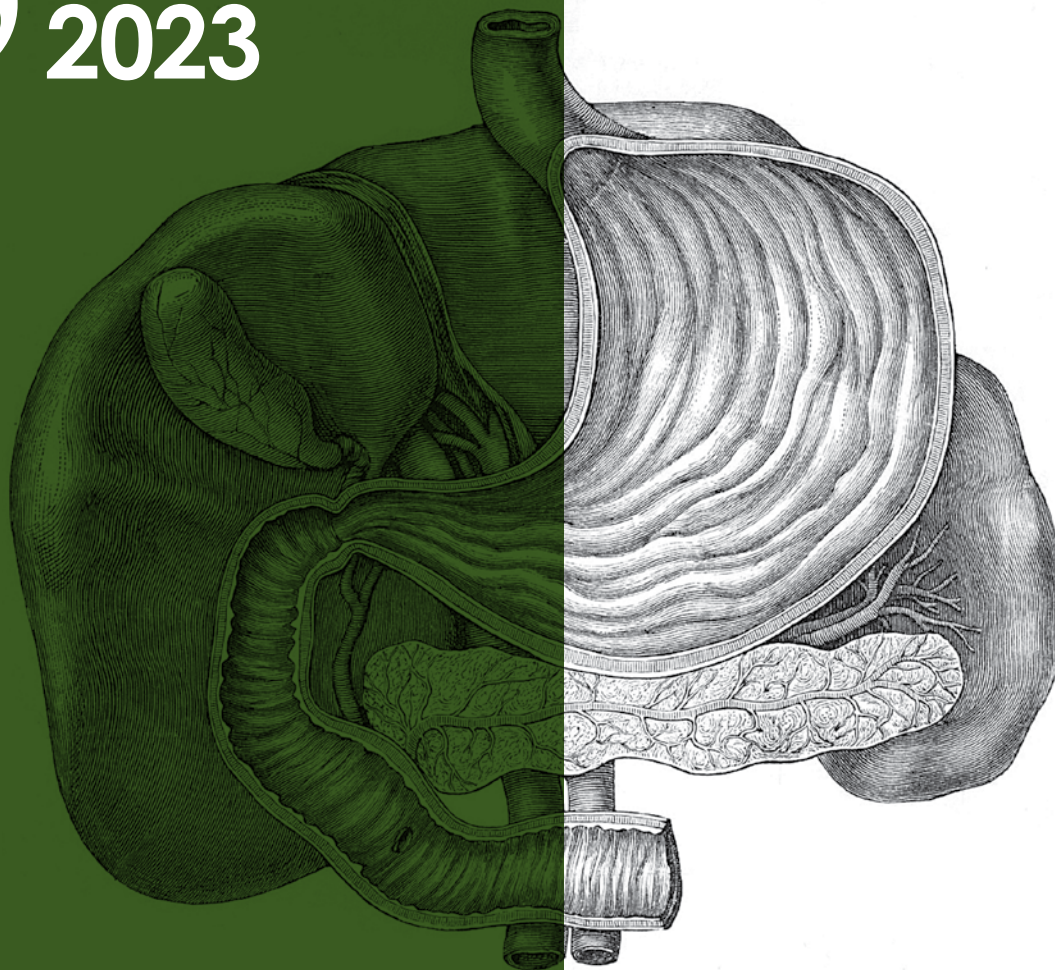


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **35** ТОМ 19  
**2023**



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 2–3

Профессор Е.В. Винницкая:  
«Расширение границ  
наших знаний открывает  
неизведанные просторы  
для научных изысканий»

Критерии выбора  
пробиотических  
препаратов:  
опрос российских  
гастроэнтерологов

8

14

Особенности  
ведения пациентов  
с внепищеводными  
проявлениями  
гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезни

30



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Фосфоглив®

Фосфоглив® — оригинальный гепатопротектор<sup>1</sup> с двумя активными компонентами: глицирризиновая кислота (ГК) и эссенциальные фосфолипиды (ЭФ)<sup>2</sup>

## ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Действует на причину разрушения клеток печени — воспаление, а также восстанавливает повреждённые клетки<sup>1</sup>

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ<sup>2</sup>:

- жировая дегенерация печени (гепатоз);
- алкогольное поражение печени;
- токсическое (включая лекарственное) поражение печени;
- в комплексной терапии вирусных гепатитов (острых и хронических), цирроза печени и псориаза

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ<sup>2</sup>:



2 капсулы  
3 раза в день



Курс 3-6 месяцев



Более подробную  
информацию  
о препарате можно  
узнать на сайте



Более подробную  
информацию  
о препарате можно  
узнать на сайте

Фосфоглив® УРСО — первая<sup>1</sup> фиксированная комбинация Глицирризиновой кислоты (ГК) и Урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)<sup>3</sup>

## КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

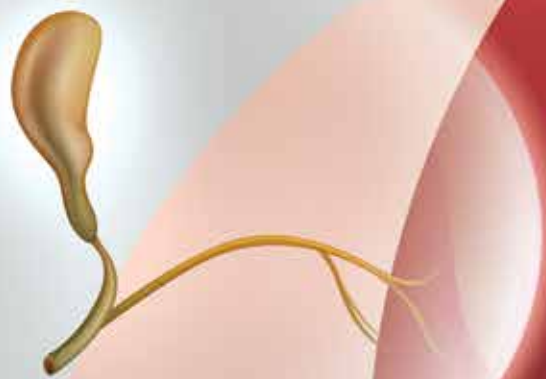
Способствует нормализации реологии желчи и снятию воспаления

## ВЕДУЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ<sup>3</sup>:

- растворение холестериновых камней;
- билиарный рефлюкс-гастрит;
- ДЖВП;
- первичный склерозирующий холангит;
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ЖКБ<sup>3</sup>:

Масса тела, кг	<60	61-80	80-100	>100
Кол-во капсул/сут	2	3	4	5
Схема приема	Перед сном 6-24 месяцев			



1. Сайт ГРЛС  
<https://grls.rosminzdrav.ru>  
2. ИМП Фосфоглив.  
3. ИМП Фосфоглив УРСО.

ИНФОРМАЦИЯ  
ДЛЯ СОТРУДНИКОВ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 35. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Главный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

**Научный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Гастроэнтерология»**  
И. ФУЗЕЙНИКОВА  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 35. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'**  
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

**Scientific Editor for 'Gastroenterology'**  
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
'Gastroenterology'**  
I. FUZEINIKOVA  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. КАМЧАТНОВ,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

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

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA,  
M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV,  
V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

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

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство  
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Е.В. Винницкая:  
«В гепатологии, как и в любой другой области медицины,  
чем шире наши познания, тем больше остается непознанного» 8
- Пять лет вместе:  
итоги юбилейной конференции «Гастроэнтерология двух столиц» 12

## Исследования

- Д.С. БОРДИН, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ  
Критерии выбора пробиотиков в Российской Федерации:  
результат опроса 1674 гастроэнтерологов 14

## Клинические исследования

- М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, М.А. ЛИСОВСКИЙ  
Дифференциальный диагноз патологии печени при синдроме цитолиза:  
разбор клинического случая 22

## Обзор

- Э.Р. ВАЛИТОВА, Г.Е. БАЙМАКАНОВА, М.В. ЧЕБОТАРЕВА,  
О.И. БЕРЕЗИНА, Д.С. БОРДИН  
Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные  
проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:  
современное состояние проблемы 30
- Д.С. БОРДИН, Л.Х. ИНДЕЙКИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
М.А. ДАНИЛОВ, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА  
Лактулоза: преимущества и место препарата  
в клинических рекомендациях 42
- С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА, О.М. БЕРКО  
Рациональный выбор гепатопротекторов  
в терапии хронических заболеваний печени 50

## Лекции для врачей

- А.Н. ДЕМЧЕНКО, А.В. КАГРАМАНОВА,  
О.В. КНЯЗЕВ, А.И. ПАРФЕНОВ  
Офтальмологические проявления воспалительных  
заболеваний кишечника 60
- Л.Д. ФИРСОВА  
Заболевания пищевода и желудка:  
эволюция отношения врачей к психосоматическим  
аспектам клинических проявлений и лечения 68

## Клиническая практика

- О.Ю. БАРЫШЕВА, К.Е. ЕГОРОВА, А.М. ГОЛУБЕВА,  
Т.В. КУПРИНА, Н.Н. ВЕЗИКОВА, И.М. МАРУСЕНКО,  
Т.В. ВАРЛАМОВА, Д.Д. ВАРЛАМОВА  
Трудности лечения пациента с воспалительным  
заболеванием кишечника 74
- Е.А. СОКОЛОВА, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
С.Н. БАЦКИХ, С.Г. ХОМЕРИКИ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА  
Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем  
щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы 80
- И.В. САВИНА, Е.А. ДУБЦОВА, М.А. КИРЮКОВА, Д.С. БОРДИН,  
Т.В. ЖУРЕНКОВА, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, Л.В. ВИНОКУРОВА  
Трудности диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита:  
клиническое наблюдение 86

# Contents

## People. Events. Dates

- Ye.V. Vinnitskaya:  
"In Hepatology as in Any Other Area of Medicine,  
the Wider Our Knowledge the More Stays Unknown"  
Five Years Together: Results of the Anniversary Conference  
"Gastroenterology of Two Capitals"

## Studies

- D.S. BORDIN, S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, Yu.A. KUCHERYAVY  
Criteria to Select Probiotics in the Russian Federation:  
the Result of a Survey of 1.674 Gastroenterologists

## Clinical Studies

- M.A. LIVZAN, O.V. GAUS, M.A. LISOVSKIY  
Differential Diagnosis of Liver Pathology in Cytolysis Syndrome:  
Clinical Case Analysis

## Review

- E.R. VALITOVA, G.E. BAIMAKANOVA,  
M.V. CHEBOTAREVA, O.I. BEREZINA, D.S. BORDIN  
Upper Respiratory Tract Diseases as Extra Esophageal  
Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Current State  
of the Problem
- D.S. BORDIN, L.Kh. INDEIKINA, E.V. VINNITSKAYA,  
M.A. DANILOV, E.A. SABELNIKOVA  
Lactulose: the Advantages and Place of the Drug in Clinical  
Recommendations
- S.N. MEKHTIEV, O.A. MEKHTIEVA, O.M. BERKO  
Rational Choice of Hepatoprotectors in the Treatment  
of Chronic Liver Diseases

## Clinical Lectures

- A.N. DEMCHENKO, A.V. KAGRAMANOVA,  
O.V. KNYAZEV, A.I. PARFENOV  
Ophthalmic Manifestations of Inflammatory  
Bowel Diseases
- L.D. FIRSOVA  
Diseases of the Esophagus and Stomach: Evolution  
of Doctors' Attitude to Psychosomatic Aspects of Clinical Manifestations  
and Treatment

## Clinical Practice

- O.Yu. BARYSHEVA, K.E. EGOROVA, A.M. GOLUBEVA,  
T.V. KUPRINA, N.N. VEZIKOVA, I.M. MARUSENKO,  
T.V. VARLAMOVA, D.D. VARLAMOVA  
Difficulties in Treating a Patient with Inflammatory  
Bowel Disease
- E.A. SOKOLOVA, E.V. VINNITSKAYA,  
S.N. BATSKIY, S.G. KHOMERIKI, T.Yu. KHAYMENOVA  
Primary Biliary Cholangitis with Normal Alkaline Phosphatase Level:  
Clinical Case and Literature Review
- I.V. SAVINA, E.A. DUBTSOVA, M.A. KIRYUKOVA, D.S. BORDIN,  
T.V. ZHURENKOVA, E.V. PARFENCHIKOVA, L.V. VINOKUROVA  
Diagnosis and Treatment of Autoimmune  
Pancreatitis

# ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ КИШЕЧНИКА\*



## Цель программы:

повысить информированность пациентов и членов их семей о возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и маршрутизации на пути лечения и мониторинга состояния

## Кому Вы можете сообщить о данной программе?

18+

Взрослые пациенты (старше 18 лет) после обширной резекции тонкой кишки

ПОМОГИТЕ ВАШЕМУ ПАЦИЕНТУ НАЙТИ ВЕРНЫЙ ПУТЬ  
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ  
ТОНКОЙ КИШКИ

ПЕРЕДАЙТЕ НОМЕР БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ

# 8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому времени (кроме выходных)



## Критерии обширной резекции

Остаточная длина тонкой кишки 2 метра и меньше, либо резекция тонкой кишки в объёме ~70% с любым из перечисленных ниже анатомических вариантов:

- ✓ еюностома
- ✓ еюноколоноанастомоз
- ✓ илеоколоноанастомоз
- ✓ толсто-тонкокишечный анастомоз
- ✓ гемиколэктомия с наложением еюнотрансверзоанастомоза
- ✓ дуоденоилеоанастомоз
- ✓ энтероэнтероанастомоз



\*«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

реклама

# ОБРАТИВШИСЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ, ПАЦИЕНТ ПОЛУЧИТ ИНФОРМАЦИЮ О:



возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и к какому врачу обратиться



возможном пути пациента к терапии



существующих пациентских организациях



вопросах оформления инвалидности, частоты мониторинга состояния и образе жизни



существующих федеральных центрах экспертизы



ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ВАШЕМУ ПАЦИЕНТУ НАЙТИ ВЕРНЫЙ ПУТЬ  
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ  
КИШКИ ПРОСТО **ПЕРЕДАЙТЕ НОМЕР БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ  
ЛИНИИ И ЛИСТОВКУ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

## 8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому времени  
(кроме выходных)



Программа финансируется компанией ООО «Такеда Фармасьютикалс»,  
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Оператор программы – компания ООО «МБК»,  
129085, г. Москва, ул. Годовикова, д. 9, стр. 9, этаж 4



# КАЖДЫЙ 2-й ПАЦИЕНТ С ЗАПОРОМ

имеет длительный анамнез, опыт самолечения и диетотерапии, однако к врачу **обращается впервые**<sup>1</sup>



## Алгоритм ведения пациентов с запором: место волокон и слабительных<sup>2,3</sup>



- Мягкое **слабительное действие**<sup>4</sup>
- Постэффект до 4-х месяцев за счет уникального **пребиотического действия**<sup>4,5</sup>
- Высокий профиль безопасности, без привыкания<sup>\*,4</sup>

\* Здесь привыкание — уменьшение слабительного действия препарата при длительном приеме (в течение года)<sup>6-8</sup>

1. Rao, Satish S.C., Brenner, Darren M. Evidence-based treatment recommendations for OTC management of chronic constipation. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. Sep2022, Vol. 34 Issue 9, p1041-1044. 4p. 2. Адаптир. Клинические рекомендации «Запор» 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером KP274 ([https:// cr.minzdrav.gov.ru/recomend/ 274\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2)). 3. Ивашкин В. Т., Мнацаканян М. Г., Остапенко В. С., и соавт. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 7-20. 4. Pranami et al. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. Drugs Ther Perspect (2017) 33:228-233. 5. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015; 95 (28): 2288-2890. 6. Клинические рекомендации «Запор» 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером KP274 ([https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2)). 7. Хронический запор: метод. рекомендации / Парфенов А. И. и др.]; ГБУЗ Моск. клин. науч. центр Центр. науч. исслед. ин-т гастроэнтерологии. - М.: Прима Принт, 2016. - 52 с.: ил., табл. - ISBN 978-5- 9907558-8-8. 8. Boisson J. M.C.D.-1995-24-N 8 :439-444.

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

RUS2288805 (v 1.1)



## Е.В. Винницкая: «В гепатологии, как и в любой другой области медицины, чем шире наши познания, тем больше остается непознанного»

*С гепатологией связана долгая и успешная профессиональная деятельность почетного профессора, заведующей научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, д.м.н. Елены Владимировны ВИННИЦКОЙ. Сотни публикаций и выступления на конференциях и школах по актуальным вопросам гепатологии и гастроэнтерологии свидетельствуют о ее высоком профессионализме. В беседе с нашим корреспондентом Е.В. Винницкая рассказала о достижениях и перспективах развития отечественной гепатологии.*



**– Уважаемая Елена Владимировна, гепатология – одна из сложных и узкоспециализированных областей медицины. Почему именно эта специальность вас заинтересовала?**

– В 1974 г., после окончания Второго Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, я получила направление в Центральный НИИ гастроэнтерологии. Меня очень привлекала научная деятельность. Дело в том, что мой отец, военный врач, доктор медицинских наук, будучи радиологом, много времени посвящал научной работе, и дома к науке относились с огромным пиететом. После института я сразу поступила в ординатуру в отделение гепатологии, которым заведовал Анатолий Сергеевич Логинов. Как известно,

гепатология была его любимой областью гастроэнтерологии, поэтому Анатолий Сергеевич, являясь директором ЦНИИГ, возглавил это отделение на общественных началах. В то время я имела весьма поверхностное представление об этой области медицины, поскольку в вузе изучению гепатологии уделялось мало внимания. Настоящей школой для меня стали проводимые А.С. Логиновым еженедельные конференции с разбором клинических случаев. Это всегда сопровождалось увлекательными научными спорами. Было очень интересно. Так вышло, что я оказалась самым молодым специалистом в отделении, и мне приходилось не раз докладывать о конкретных клинических случаях на разборе. Объ-

зательным условием работы для каждого врача учреждения было участие в научной работе, осмысление каждого сложного клинического наблюдения. После десятого по счету доклада Анатолий Сергеевич предложил мне остаться в отделении.

**– Чему были посвящены ваши первые научные изыскания?**

Поначалу мне было поручено изучать тему соединительной ткани печени. Тогда учение о соединительной ткани только развивалось, методики были очень трудоемкие. Существует множество тестов, позволяющих быстро определить наличие или отсутствие фиброза. Мы же определяли концентрацию оксипролина в моче, в крови, проводили



## Актуальное интервью

радиоизотопное исследование. В то же время меня привлекала и клиническая работа, передо мной встал выбор: предпочесть работу в лаборатории биохимии и стать ученым или вернуться к пациентам. Мне удалось сочетать и научную, и лечебную деятельность.

Моя дальнейшая научная работа была связана с ультразвуковой диагностикой. Первый ультразвуковой прибор, появившийся у нас, был американский «Сонограф-3» – громоздкий, с длинным рычагом, похожий на динозавра. Мы работали стоя, без атласов и книг, которых на тот момент не было ни на русском, ни на английском языках, в помощь нам были только отдельные публикации. Для того чтобы понять, что изображено на экране, нужно было сначала найти соответствующую статью в медицинской библиотеке, перевести, интерпретировать ее и только после этого начинать работать. Для извлечения максимальной пользы из исследования от специалиста требовалась тщательная подготовка, знание анатомии, нозологических форм. Это был непростой путь. Сегодня в нашем распоряжении есть необходимые атласы, магнитно-резонансная диагностика, компьютерная томография. Но первопроходцам всегда трудно.

Кандидатскую диссертацию, посвященную сравнительной оценке ультразвукового и радионуклидного методов в диагностике желтухи, под руководством Анатолия Сергеевича Логинова я защитила в 1989 г.

Будучи молодым специалистом, я испытывала большое уважение к Анатолию Сергеевичу, не осознавая тогда в полной мере масштаба его личности, с течением времени я начала понимать, какой огромный вклад внес А.С. Логинов в развитие отечественной гастроэнтерологии и гепатологии. Его несомненной заслугой является создание современного института гастроэнтерологии с целым рядом новейших лабораторий – патофизиологии, иммунологии, соединительной ткани, гормонов пищеварения, радиоизотопной и др.

Анатолий Сергеевич обладал необыкновенной харизмой ученого, огромным клиническим опытом, организаторским даром, что определило развитие ЦНИИ гастроэнтерологии на многие годы.

**– Ваша докторская диссертация посвящена спонтанному бактериальному перитониту. Чем был обусловлен интерес к этой проблеме?**

– Моя профессиональная деятельность в МКНЦ прерывалась лишь один раз по семейным обстоятельствам на небольшой промежуток времени, в течение которого я занималась только ультразвуковой диагностикой. Когда я вернулась в институт, руководителем уже был Леонид Борисович Лазебник. Мне посчастливилось, что удалось поработать с таким замечательным, полным энергии и новых идей ученым. Именно Леонид Борисович предложил мне тему докторской диссертации «Спонтанный бактериальный перитонит при циррозе печени» и стал моим научным консультантом. К этому времени нам почти ничего не было известно об этом тяжелом осложнении цирроза. Данное состояние развивается у пациентов при циррозе печени, осложненном асцитом, вследствие транслокации бактерий через кишечную стенку. Больные циррозом печени, осложненным спонтанным бактериальным перитонитом, относятся к категории крайне тяжелых пациентов. Результаты собственных исследований позволили выделить критерии ранней диагностики, разработать схему диагностики, лечения и профилактики спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени, позволяющую спасти жизнь пациенту, подготовить к трансплантации печени.

**– Какие еще новые методы удалось разработать и внедрить в клиническую практику?**

– Мне также довелось одной из первых начать применение ультразвуковой фиброэластометрии в нашей стране. В 2007 г. Л.Б. Лазебник закупил для нашего учреждения прибор

«Фиброскан» для измерения плотности ткани печени и поручил мне изучение и внедрение этого метода, так как я на тот момент уже владела техникой ультразвукового исследования. Разработанный французскими исследователями метод основан на корреляции плотности печени и прогрессировании болезни. Такой метод позволяет в короткий срок определить, есть ли у пациента цирроз или перед исследователем картина интактной печени. Нашими сотрудниками фиброэластометрия внедрена в качестве метода скрининга, что позволяет популяризировать его в научных статьях и докладах. В настоящее время фиброэластометрия широко применяется в рутинной практике во многих российских регионах.

**– Если проанализировать прошлое и настоящее отечественной гепатологии, насколько продвинулась наука в понимании механизмов развития заболеваний печени?**

– Определенные успехи достигнуты в диагностике и лечении вирусных гепатитов. Речь прежде всего идет о гепатите С, который был верифицирован в 1989 г. Его называли «ласковым убийцей» за продолжительное бессимптомное течение, в исходе которого развиваются цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Применяемая на тот момент интерфероновая терапия сопровождалась тяжелыми аутоиммунными осложнениями, развитием депрессивных состояний. Прорыв в практике лечения гепатита произошел в 2015 г., когда появились препараты прямого противовирусного действия с высокой эффективностью в отношении практически всех генотипов вируса. Мы имеем в арсенале противовирусные средства, способные вылечить пациента с гепатитом С за два месяца без побочных эффектов.

А вот гепатит В пока считается неизлечимым заболеванием. Тем не менее существуют препараты «сдерживающие репликацию» вируса и ограничивающие прогрессирование фиброза печени. Безусловно, величайшим достижением стало



## Здравоохранение сегодня

создание вакцины против вируса гепатита В. Благодаря вакцинации произошло снижение заболеваемости острыми формами вирусного гепатита, но растет число пациентов с хроническим гепатитом, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой в исходе гепатита В. В настоящее время ученые работают над созданием новых эффективных препаратов против гепатита В.

В последние годы отмечается рост заболеваемости первичным склерозирующим холангитом. В свое время Леонид Борисович Лазебник и Людмила Юрьевна Ильченко опубликовали результаты клинического наблюдения всего восьми пациентов с этим заболеванием. Данная нозология стала широко известна после внедрения магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. Сейчас уже определено несколько фенотипов первичного склерозирующего холангита, и это заболевание считается сложным с точки зрения лечения. Вследствие того что это заболевание ассоциировано с язвенным колитом, требуется объединение усилий с колопроктологами и врачами смежных специальностей. Заболевание имеет многообразную клиническую картину, в исходе приводит к циррозу печени. Пока единственный способ улучшить прогноз пациентов с этим заболеванием – трансплантация печени.

Но в то же время достигнуты колоссальные успехи в лечении такого хронического аутоиммунного холестатического заболевания печени, как первичный билиарный холангит. Когда я только начала работать в институте гастроэнтерологии, к нам стекались пациенты из разных регионов страны с первичным билиарным холангитом, протекающим в тяжелой форме и сопровождающимся нестерпимым кожным зудом, иногда приводившим к суицидальным попыткам. На тот момент помочь им было нечем. Больные трудоспособного возраста умирали в течение восьми лет. Современные успехи в лечении связаны с разработкой и применением урсодезоксихолевой кислоты. Сегодня уже редко можно

найти в отделении пациента с такой тяжелой формой первичного билиарного холангита, чтобы показать такого пациента молодым докторам.

### – Какой контингент больных наблюдается в отделе гепатологии?

– Сейчас наш институт переживает новую фазу обновления. С 2013 г. мы объединились в многопрофильный Московский клинический научно-практический центр им. Анатолия Сергеевича Логинова, возглавляемый академиком Игорем Евгеньевичем Хатьковым. Мы продолжаем традиции, заложенные Анатолием Сергеевичем: не прекратили свое существование и «пятничные разборы», которые стали еще многообразнее и интереснее благодаря объединению усилий не только гастроэнтерологов, терапевтов различных направлений, онкологов, но и хирургов, владеющих новейшими технологиями. Второй год в МКНЦ им. А.С. Логинова функционирует отделение трансплантологии, с которым мы тесно сотрудничаем. В нашем отделе гепатологии часть больных представляет тяжелый пул пациентов, для которых исчерпаны все медикаментозные методы лечения, и остается единственный выход – трансплантация. В отделении хронических заболеваний печени ведется подготовка больных с декомпенсированным циррозом к трансплантации. Большая радость для врача снова увидеть казалось бы безнадежного больного полным сил и жизненных планов.

Бесспорно, в памяти остаются наиболее сложные клинические случаи, когда удается спасти пациенту жизнь. Одни из таких случаев связан с болезнью Вильсона – Коновалова. Это редкое наследственное заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением меди в организме. Медь постепенно накапливается в печени, что приводит к тяжелым последствиям. Поражаются не только печень, но и другие органы, в том числе головной мозг. Если своевременно не выявить болезнь и не назначить лечение, человек обречен.

В наше отделение поступила девочка, у которой развившуюся после инсоляции клинику ошибочно приняли за аутоиммунный гепатит, потом за цирроз, в результате чего было назначено гормональное лечение, что крайне негативно сказалось на ее состоянии и внешности. Мы обратили внимание, что у пациентки имеется тремор рук, что натолкнуло нас на проведение дальнейшего обследования, по результатам которого был выставлен диагноз «болезнь Вильсона – Коновалова» и назначена терапия, позволяющая выводить из организма излишнее количество меди. Сейчас это красивая молодая, активная женщина.

### – Какие перспективные направления гепатологии находятся в центре внимания специалистов отдела?

– Существует теория, что в качестве триггера любого терапевтического заболевания может выступать экзогенный фактор, в том числе вирус. Одним из научных направлений является изучение роли вирусов в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени. В нашем центре защищено два диссертационных исследования, в которых показано, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе часто имеются острые вирусные инфекции и что при определенных предрасполагающих обстоятельствах именно эти инфекции играют роль триггерного механизма.

Еще одно направление наших исследований обусловлено ростом распространенности аутоиммунного гепатита и посвящено усовершенствованию подходов к ранней диагностике и проведению адекватной терапии.

Кто-то из мудрых ученых сказал, что пределы науки походят на горизонт: чем ближе мы к нему, тем он от нас становится дальше. Это актуально и для гепатологии. В ней, как и в любой области медицины, расширение границ наших знаний открывает все новые и новые неизведанные просторы для научных изысканий. И это самое прекрасное в работе врача и ученого. ●



ФГБУ ДПО «Центральная государственная  
медицинская академия» Управления делами  
Президента Российской Федерации

---

III Научно-практическая конференция

# Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

---

**4 ОКТЯБРЯ 2023**

МОСКВА, ул. Русаковская, 13, стр. 5  
Отель «Альянс Бородино»

сайт трансляции:  
**umedp.ru**





# Пять лет вместе: итоги юбилейной конференции «Гастроэнтерология двух столиц»

6–7 июня 2023 г. в Москве состоялась V Юбилейная научно-практическая конференция «Гастроэнтерология двух столиц». Основной целью этого мероприятия является объединение ресурсов ведущих профильных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга и создание единого информационного пространства для обмена знаниями в области гастроэнтерологии. Эстафету московского мероприятия 9 июня приняла конференция «Белые ночи гастроэнтерологии», прошедшая в Санкт-Петербурге.



Организаторами мероприятия выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Межрегиональная общественная организация в сфере развития медицины «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента РФ и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента.

Открыли конференцию ее научные руководители. Первым к участникам обратился д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН: «Пять лет назад здесь, на Новом

Арбате, прошла первая наша конференция. За эти годы мероприятие проходило в разных форматах, но сегодня мы снова вместе и готовы делиться своими знаниями». Затем Дмитрий Станиславович передал слово д.м.н., профессору Игорю Геннадьевичу БАКУЛИНУ: «Доброе утро, Россия! Наше мероприятие давно вышло за рамки Москвы и Санкт-Петербурга. Конференция – это бренд двух научных столиц, который дает нам возможность тиражировать профессиональные знания на всю страну. Желаю всем участникам успешной работы и вдохновения!»

В конференции «Гастроэнтерология двух столиц» приняли очное участие более 250 гастроэнтерологов, гепатологов, эндоскопистов, терапевтов, врачей общей практи-

ки, педиатров, инфекционистов и онкологов. Еще около 2000 врачей различных специальностей присоединились к онлайн-трансляции из разных городов России и стран СНГ.

В своем выступлении д.м.н., профессор, академик РАН Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ отметил важность традиций и пользу объединения крупных научных школ: «Действительно, проведение конференции стало уже традицией, а традиции – очень важная составляющая развития. Мы демонстрируем не конкуренцию двух столиц, а объединение специалистов, общее развитие и общее движение вперед».

С приветственным словом к участникам также обратился д.м.н., профессор Игорь Вениаминович



## Здравоохранение сегодня



МАЕВ: «Я хорошо помню, как мы начинали, как появилась замечательная идея объединить Москву и Санкт-Петербург для проведения гастроэнтерологического мероприятия самого высокого уровня. Значимость конференции с каждым годом возрастает. В сегодняшнем мероприятии принимает участие большое количество замечательных лекторов, известных специалистов, которые представляют разные регионы нашей страны».

Организаторы конференции ставили перед собой задачу собрать лучших экспертов в области гастроэнтерологии, чтобы обменяться опытом, изучить новые технологии и тенденции в этой области медицины. На мероприятии выступили 27 спикеров из Москвы, Баку, Санкт-Петербурга, Омска, Смоленска и Красногорска. Ведущие сотрудники Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ЦГМА Управления делами Президента РФ, Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневого, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирско-

го, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова представили 33 доклада по наиболее актуальным проблемам современной гастроэнтерологии.

В рамках научной программы лекторы обсудили современные рекомендации по терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, новые подходы в регенеративной терапии хронических заболеваний печени, а также актуальные проблемы, касающиеся лекарственных поражений желудка, длительного контроля симптомов дивертикулярной болезни, определения групп риска пациентов с целиакией, инфекцией *Helicobacter pylori*, коррекции нарушений микробиоценоза кишечника при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, тошноты в послеоперационном периоде у полиморбидных пациентов и многие другие.

Большой интерес слушателей вызвали симпозиумы «Коморбидность в гастроэнтерологии» и «Прием у гастроэнтеролога после пандемии COVID-19», где в формате живых дискуссий эксперты обсудили распространенные клинические ситуации и современные подходы к лечению функциональных заболеваний ЖКТ.

Также в рамках мероприятия проходила выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Для онлайн-участников на сайте конференции была организована 3D-выставка, где врачи могли посмотреть видео, скачать брошюру или другие

информационные материалы, представленные на виртуальных стендах компаний.

Конференция прошла в теплой дружеской атмосфере. В своем заключительном слове Д.С. Бордин поблагодарил участников и спикеров и пригласил всех принять участие в следующем мероприятии: «Благодарю лекторов, которые в течение двух дней представили самые последние данные исследований и клинических рекомендаций, осветили актуальные проблемы гастроэнтерологии, о которых мы читаем в последних публикациях научных журналов. У практикующего врача не всегда есть время знакомиться с новой информацией, и наша конференция дает прекрасную возможность углубить свои знания и обсудить с коллегами сложные клинические случаи. Спасибо участникам конференции за внимание и высокую оценку нашей работы. До встречи в следующем году!»

Научно-практическая конференция «Гастроэнтерология двух столиц» в очередной раз объединила крупнейшие в стране научные школы гастроэнтерологии. Проект, ставший уже традиционным, дает возможность практикующим врачам продуктивно общаться с коллегами из других регионов, постоянно обновлять свои знания и быть в курсе новейших достижений отрасли.

Следующее мероприятие пройдет в июне 2024 г. Подробная информация – на официальном сайте [gastrods.ru](http://gastrods.ru). ●



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

<sup>2</sup> Московский  
государственный медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>4</sup> Ильинская больница,  
Москва

# Критерии выбора пробиотиков в Российской Федерации: результат опроса 1674 гастроэнтерологов

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, С.В. Быкова, д.м.н.<sup>1</sup>, Е.А. Сабельникова,  
д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Кучерявый, к.м.н., доцент<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Быкова, s.bykova@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Критерии выбора пробиотиков в Российской Федерации: результат опроса 1674 гастроэнтерологов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-14-20

*В статье представлен обзор результатов опроса 1674 гастроэнтерологов из разных регионов России о критериях выбора пробиотических препаратов в различных клинических ситуациях. Анализ полученных данных позволил определить, какие факторы влияют на выбор пробиотических препаратов врачами в Российской Федерации.*

**Ключевые слова:** пробиотики, пребиотики, синбиотики, критерии выбора, характеристики пробиотиков, рекомендации, опрос

## Введение

В течение нескольких десятилетий пробиотики широко используются для лечения различных заболеваний, однако обоснование их применения и критерии выбора препарата в практике гастроэнтеролога остаются предметом жарких дискуссий. Термин «пробиотик» происходит от греческих слов про и βίωτος, что означает «для жизни». Согласно дефиниции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма хозяина [1]. Определение было поддержано Международной научной ассоциацией по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP) в 2013 г. [2]. Основатель учения о роли пробиотиков И.И. Мечников благодаря серии фундаментальных исследований был удостоен Нобелевской премии по медицине в 1908 г. [3]. Пробиотики также должны иметь документально подтвержденное положительное воздействие на здоровье, соответствующее характеристикам штамма, присутствующего в продаваемом продукте. Обзорные статьи и научные исследования одного штамма не могут использоваться для продвижения других штаммов в качестве пробиотиков. Следует также учитывать, что исследования, документирующие пробиотические свойства конкретного штамма в тестируемой

дозе, не являются доказательством аналогичных свойств другой дозы того же штамма [4]. В 2007 г. эксперты ВОЗ дали определение термину «пробиотик» – нежизнеспособный компонент пищи, который приносит пользу для здоровья хозяина, связанную с модуляцией микробиоты [5]. Пребиотики оказывают благоприятное воздействие на здоровье человека и обладают значительным потенциалом для модификации микробиоты кишечника, которая, однако, происходит на уровне отдельных штаммов и видов, что нелегко прогнозировать.

Предполагается большая эффективность лечения при одновременном применении пробиотиков и пребиотиков. В 1995 г. Гибсон и Роберфруид ввели термин «синбиотик» для описания комбинации синергически действующих пробиотиков и пребиотиков [6], при которой преодолеваются возможные трудности выживания пробиотиков в желудочно-кишечном тракте [7]. В 2021 г. эксперты ISAPP [2] предложили термин «постбиотик» – препарат из неживых микроорганизмов и/или их компонентов, который приносит пользу здоровью хозяина. Это определение постбиотика предполагает присутствие компонентов инактивированных микробов с конечными продуктами метаболизма или без них.

В наши дни постоянно растет интерес к проблеме клинического использования пробиотиков. Современные исследования показывают, что пробио-





тические препараты не только изменяют состав и функцию микрофлоры, но и оказывают моделирующее воздействие на развитие антимикробного эффекта, усиление барьерной функции эпителия и модулирование иммунного ответа [8]. По составу выделяют моноштаммовые препараты, то есть содержащие представителей только одного вида бактерий, и мультиштаммовые, состоящие из ассоциации штаммов микроорганизмов.

С позиции доказательной медицины определены показания для применения пробиотических препаратов в гастроэнтерологии, которые включают [9]:

- лечение острой кишечной инфекции у детей и взрослых;
- профилактику антибактериальной ассоциированной диареи у детей и взрослых;
- профилактику диареи, вызванной *Clostridium difficile*;
- адьювантную терапию при эрадикации *Helicobacter pylori*;
- уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника и других функциональных заболеваниях органов пищеварения;
- поддержание ремиссии при язвенном колите.

Несмотря на многочисленные исследования о влиянии конкретных штаммов пробиотиков на измененный микробиоценоз человека при различных заболеваниях, остается дискуссионным вопрос о специфике назначения конкретного пробиотика и критериях выбора, которыми руководствуется врач в различных клинических ситуациях. При этом во врачебной и пациентской среде сформировалось устойчивое представление о пользе пробиотиков, которое транслировалось на все, можно даже сказать, любые пробиотики. Вместе с тем ряд пробиотических препаратов изучали и продолжают изучать в рандомизированных исследованиях, привлекая устойчивый интерес как ученых, так и практикующих врачей. Другие же пробиотики, большей частью в виде биологически активных добавок, широко применяются пациентами без каких-либо доказательств эффективности в клинических исследованиях.

**Цель исследования** – оценка особенностей назначения пробиотических препаратов в различных клинических ситуациях и уточнение основных критериев их выбора врачами-гастроэнтерологами в Российской Федерации.

## Материал и методы

В апреле-мае 2023 г. проведено одномоментное сплошное исследование среди 1674 врачей-гастроэнтерологов Российской Федерации, посвященное оценке применения пробиотических препаратов в персональной клинической практике. Добровольное анонимное анкетирование проведено онлайн (при технической поддержке сотрудников компании Biocodex). Анкета для опроса разработана с участием д.м.н. Д.С. Борди-

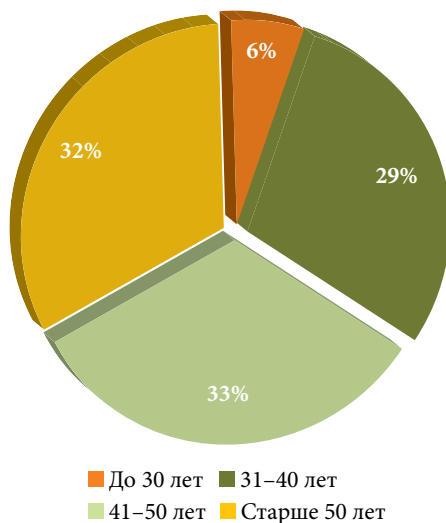
**Таблица 1. Анкета для врачей-гастроэнтерологов о применении пробиотических препаратов**

Пол	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Мужчины</li> <li>■ Женщины</li> </ul>
Возраст	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ До 30 лет</li> <li>■ 31–40 лет</li> <li>■ 41–50 лет</li> <li>■ Старше 50 лет</li> </ul>
Стаж работы	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ До 5 лет</li> <li>■ 6–10 лет</li> <li>■ 11–20 лет</li> <li>■ Более 20 лет</li> </ul>
Назначаете ли Вы пробиотики?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Да</li> <li>■ Нет</li> </ul>
Что наиболее значимо для Вас при выборе пробиотика?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Наличие пробиотика в клинических рекомендациях</li> <li>■ Доказательная база</li> <li>■ Мнение эксперта</li> <li>■ Личный опыт</li> <li>■ Характеристика пробиотика</li> <li>■ Не релевантно (ответ для тех, кто не назначает пробиотики)</li> </ul>
Какая характеристика пробиотика наиболее значима для Вас?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Состав (пробиотик, пребиотик, симбиотик, метабиотик)</li> <li>■ Характеристика штамма</li> <li>■ Производитель</li> <li>■ Количество КОЕ</li> <li>■ Моно-, мультиштаммовые</li> <li>■ Цена</li> <li>■ Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)</li> </ul>
Укажите, пожалуйста, утверждение, которое максимально соответствует Вашему подходу к терапии с использованием пробиотиков.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Пользуюсь ограниченным количеством пробиотиков для разнообразных клинических ситуаций</li> <li>■ Предпочитаю назначать определенный пробиотик/ пробиотики для конкретной нозологии</li> </ul>
Считаете ли Вы пробиотик обязательным компонентом эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Да</li> <li>■ Нет</li> <li>■ Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)</li> </ul>
Чем Вы руководствуетесь при выборе пробиотика для вспомогательной терапии <i>H. pylori</i> ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Наличие пробиотика в клинических рекомендациях</li> <li>■ Доказательная база</li> <li>■ Мнение эксперта</li> <li>■ Личный опыт</li> <li>■ Другое</li> <li>■ Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)</li> </ul>
Будет ли Вам интересна информация от российских ведущих лидеров мнений по выбору пробиотиков?	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Да</li> <li>■ Нет</li> <li>■ Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)</li> </ul>



**Таблица 2. Территориальное распределение врачей, принявших участие в исследовании (n = 1674)**

Территории РФ	Количество врачей	%
Центральный федеральный округ (Владимирская, Воронежская, Ивановская, Калужская, Костромская, Тверская, Тульская, Ярославская, Московская области, город Москва)	600	35,8
Приволжский федеральный округ (Нижегородская, Самарская, Саратовская, Ульяновская области, Пермский край)	127	7,6
Северный федеральный округ (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская области)	148	8,9
Северо-Западный федеральный округ (Калининградская, Ленинградская, Новгородская области, город Санкт-Петербург)	263	15,7
Уральский федеральный округ (Свердловская, Тюменская, Челябинская области)	117	7
Южный федеральный округ (Волгоградская, Ростовская области)	12	0,7
Алтайский край	30	1,8
Краснодарский край	58	3,5
Красноярский край	51	3,0
Крым	30	1,8
Приморский край	39	2,3
Ставропольский край	37	2,2
Хабаровский край	30	1,8
Кабардино-Балкарская Республика	6	0,4
Республика Башкортостан	35	2,1
Республика Северная Осетия – Алания	9	0,5
Республика Татарстан	82	4,9



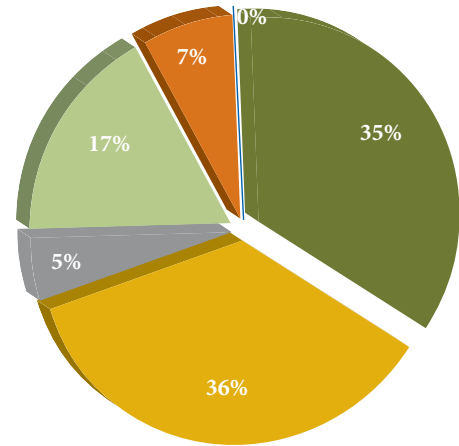
**Рис. 1. Распределение опрошенных врачей по возрасту, %**

на и к.м.н. Ю.А. Кучерявого и состояла из десяти вопросов (табл. 1).

Данные проанализированы с помощью статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США) и представлены в виде абсолютных чисел

**Таблица 3. Стаж респондентов**

Стаж врачей	Абс.	%
До 5 лет	100	6
6–10 лет	323	19
11–20 лет	624	37
Более 20 лет	627	37
Итого	1674	100



- Наличие пробиотика в клинических рекомендациях
- Доказательная база
- Мнение эксперта
- Личный опыт
- Характеристика пробиотика
- Не релевантно (ответ для тех, кто не назначает пробиотики)

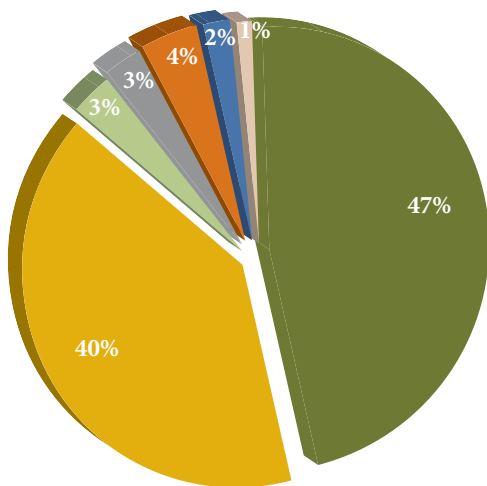
**Рис. 2. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Что наиболее значимо для Вас при выборе пробиотика?»**

и их долей. Применены методы описательной статистики. Статистическую обработку данных проводили с применением компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Исходную информацию систематизировали в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США).

## Результаты

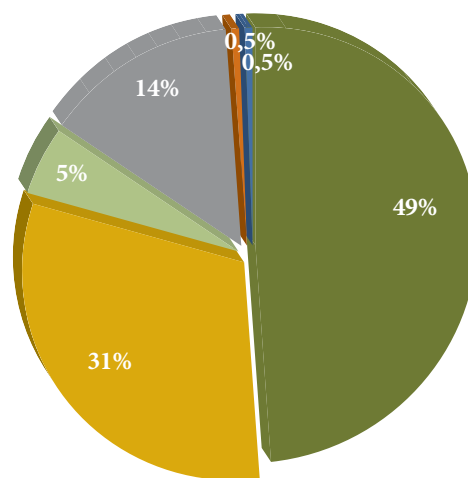
В анкетировании приняли участие 1674 врача-гастроэнтеролога из различных регионов Российской Федерации (табл. 2). Среди участников опроса доминировали женщины – 1499 (89,5%). Доля врачей до 30 лет составила всего 6%, остальные врачи в возрастных группах до 40 лет, до 50 лет и старше 50 лет распределились по группам примерно одинаково – около 30% в каждой (рис. 1). Стаж работы большинства респондентов (n = 1251, 74%) составлял более 11 лет (табл. 3).

По результатам опроса выявлено, что подавляющее большинство (n = 1661, 99%) опрошенных назначают пробиотические препараты в реальной клинической практике и лишь 13 (1%) врачей ответили негативно. Одним из важных вопросов в данном исследовании явился вопрос о критериях выбора пробиотика (рис. 2). Большинство врачей при назна-



- Состав (пробиотик, пребиотик, симбиотик, метабиотик)
- Характеристика штамма
- Производитель
- Количество КОЕ
- Моно-/мультиштаммовые
- Цена
- Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)

Рис. 3. Распределение ответов на вопрос анкеты: «Какая характеристика пробиотика наиболее значима для Вас?»



- Наличие пробиотика в клинических рекомендациях
- Доказательная база
- Мнение эксперта
- Личный опыт
- Другое
- Не релевантно (для тех, кто не назначает пробиотики)

Рис. 4. Распределение ответов на вопрос: «Чем Вы руководствуетесь при выборе пробиотика для вспомогательной терапии H. pylori?»

чении пробиотиков опираются на клинические рекомендации (35%) и данные доказательной базы (36%). Установлено, что 17% врачей руководствуются личным опытом назначения препаратов и лишь 5% прислушиваются к мнению экспертов. Характеристики пробиотиков являются критерием их выбора у 7% респондентов.

При ответе на вопрос о характеристиках пробиотика (рис. 3), влияющих на их выбор, большинство врачей указали на значимость состава препарата (47%) и характеристики штамма (40%).

Одним из важных явился вопрос о подходах к терапии при назначении пробиотиков. Оказалось, что 53% врачей отдают предпочтение таргетной терапии пробиотиками при конкретной нозологии, что базируется на принципах доказательной медицины. При этом достаточно высокая доля врачей (46,4%) при различных клинических ситуациях используют ограниченное количество пробиотиков (табл. 4).

Существенное значение имеет вопрос об использовании пробиотических препаратов в схемах эрадикации *H. pylori*. Подавляющее большинство опрошенных врачей (1580 (94%)) считают назначение пробиотических препаратов обязательным компонентом эрадикационной терапии (табл. 5). Отдельно были проанализированы основные критерии выбора пробиотических препаратов при лечении инфекции *H. pylori* (рис. 4). Оказалось, что большинство респондентов (80%)

Таблица 4. Распределение ответов на вопрос о подходах к терапии в выборе пробиотика

Варианты ответов	Абс.	%
1. Пользуюсь ограниченным количеством пробиотиков для разнообразных клинических ситуаций	776	46,4
2. Предпочитаю назначать определенный пробиотик/пробиотики для конкретной нозологии	888	53,0
3. Не релевантно (ответ для тех, кто не назначает пробиотики)	10	0,6
Общий итог	1674	100

Таблица 5. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы пробиотик обязательным компонентом эрадикационной терапии H. pylori?»

Варианты ответов	Абс.	%
Да	1580	94
Нет	84	5
Не релевантно (ответ для тех, кто не назначает пробиотики)	10	1



при назначении терапии опирались на клинические рекомендации (49%) и доказательную базу (31%).

Завершающий вопрос касался учета мнения российских экспертов при выборе пробиотических препаратов. Большинство врачей (93%) отметили важность получения информации от ведущих российских лидеров мнений по выбору пробиотиков.

## Обсуждение

В последние годы возрастает интерес к проблеме клинического использования пробиотиков в связи с постоянно расширяющейся научной базой об их клинической эффективности при различных заболеваниях. Накоплены убедительные данные о том, что пробиотики, поступающие в кишечник, изменяют не только состав, но и функцию его микрофлоры [10]. Согласно современным представлениям, выделяют следующие механизмы позитивных эффектов пробиотических препаратов, осуществляемых на разных уровнях воздействия [11, 12]:

- в просвете кишечника (люминотропный эффект) – антимикробная активность вследствие выработки бактерицидных веществ, снижения рН кишечного содержимого, конкурентное ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов;
- на уровне эпителиального слоя – синтез муцина, повышение продукции секреторного иммуноглобулина IgA, влияние на барьерную функцию в виде укрепления межклеточных соединений;
- иммуномодулирующий эффект – модулирование иммунного ответа вследствие синтеза противовоспалительных цитокинов, стимуляции врожденного иммунитета, модулирования функций дендритных клеток.

Проведенные исследования и их метаанализы дают обоснование применения лишь некоторых пробиотических препаратов в определенных клинических ситуациях. Растущая доказательная база должна своевременно внедряться в практику врачей гастроэнтерологов и терапевтов, которые назначают пробиотики. В нашем опросе было показано, что их используют подавляющее большинство врачей-гастроэнтерологов. Ценность данного исследования состоит в изучении мнений большой выборки врачей со всей территории Российской Федерации. Отрадно отметить, что большинство специалистов (71%) при выборе пробиотиков опираются на принципы доказательной медицины и клинические рекомендации, что свидетельствует об их достаточной осведомленности. Несмотря на это, 17% врачей руководствуется личным опытом назначения, что, по всей видимости, отражает недостаточную информированность об основных механизмах положительных эффектов пробио-

тиков, которые реализуются на разных уровнях воздействия при различных клинических ситуациях.

Одним из дискуссионных, разделившим мнения специалистов почти поровну, оказался вопрос о подходах к терапии с использованием пробиотиков. С одной стороны, почти половина опрошенных врачей (46,4%) назначают ограниченное количество пробиотиков для разнообразных клинических ситуаций, а с другой – 53% врачей подбирают определенные пробиотики под конкретную клиническую задачу. Высокая доля врачей, которые пользуются в своей практике лишь ограниченным количеством пробиотиков без акцента на конкретную нозологию, может быть обусловлена пробелами в знаниях о клинических исследованиях, в которых определенные пробиотики продемонстрировали более значимый эффект именно при их таргетном назначении. Справедливости ради следует отметить, что переменные результаты клинических исследований, метаанализов, а также низкая эффективность и плохая переносимость ряда пробиотиков значительно сужают перечень используемых средств, отбор которых происходит на основании баланса доказательная база/положительный личный опыт.

Применение пробиотических препаратов в комплексной терапии инфекции *H. pylori* было поддержано большинством врачей (94%). Однородность ответов гастроэнтерологов из разных регионов РФ, придерживающихся клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, свидетельствует об их ценности в качестве инструмента для обеспечения информационной поддержки принятия врачебных решений в конкретной клинической ситуации. Дополнительным аргументом, объясняющим столь высокий уровень согласия, может быть и накопленный личный опыт врачей, позволяющий преодолевать нежелательные эффекты и добиваться более успешной эрадикации *H. pylori* при использовании пробиотиков.

На завершающий вопрос о том, будет ли врачебной аудиторией востребована информация от российских ведущих лидеров мнений по выбору пробиотиков, большинство гастроэнтерологов ответили утвердительно. Это подтверждает мнение авторов о необходимости новых спланированных исследований и укреплении отечественной доказательной базы эффективности и безопасности применения пробиотиков.

## Заключение

Проблема выбора пробиотических препаратов в различных клинических ситуациях остается очень актуальной, о чем свидетельствует разнонаправленность мнений врачей, выявленная

Сахаромицеты буларди **CNCM I-745**

# ЕСТЕСТВЕННАЯ ЗАЩИТА МИКРОБИОТЫ

Энтерол® – небактериальный пробиотик, обладающий естественной устойчивостью к любому антибиотику\*

# Энтерол®

Сахаромицеты буларди



## ШАГ 1

Назначение  
антибиотика



## ШАГ 2

Защита  
микробиоты

на правах рекламы

\*ИМП П N011277 от 29.09.2020, ЛП-002433 от 10.10.2019

ПМ-RX-2022-12-105

РУ: П N-011277, ЛП-002433 ООО «БИОКОДЕКС» 119049, г. Москва, Якиманский пер., д.6, стр.1. Тел.: +7 (495) 783-26-80 [www.enteroL.ru](http://www.enteroL.ru), [www.biocodex.ru](http://www.biocodex.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



в ходе нашего исследования. Данные результаты могут быть связаны как с относительным дефицитом научных доказательств об эффективности и безопасности применения пробиотиков, так и с отсутствием четкого понимания клиницистами необходимости применения пробиотических препаратов в различных клинических ситуациях. Тем не менее исследования отдельных клинических моделей, в частности применение пробиотиков в комплексной антихеликобактерной терапии, показали, что пробиотики обладают высоким терапевтическим потенциалом и играют важную роль в поддержании баланса кишечной микробио-

ты. Дальнейшие исследования пробиотических препаратов с использованием методов доказательной медицины позволяют существенно расширить спектр их применения с акцентом на персонализированную терапию конкретного пациента. ☉

*Данная работа представляет собой сплошное открытое добровольное тестирование и имеет ограничения, свойственные всем опросам. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Joint FAO/WHO Working Group meeting. London, Ontario, Canada, 30 April – 1 May 2002.
2. Hill C., Guarner F., Reid G., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (8): 506–14.
3. Metchnikoff E. The prolongation of life. Optimistic studies. London, United Kingdom: William Heinemann, 1907.
4. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017; 9 (9): 1021.
5. Food and Agriculture Organization. FAO Technical Meeting on Prebiotics: Food Quality and Standards Service (AGNS), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) FAO; Rome, Italy: Sep 15–16, 2007. FAO Technical Meeting Report.
6. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125 (6): 1401–1412.
7. Rioux K.P., Madsen K.L., Fedorak R.N. The role of enteric microflora in inflammatory bowel disease: human and animal studies with probiotics and prebiotics. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2005; 34: 465–482.
8. Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., et al. How probiotics affect the microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 9: 454.
9. Урсова Н.И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (2): 46–56.
10. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J. Nutr.* 2000; 130 (2S): 396–402.
11. Li H.Y., Zhou D.D., Gan R.Y., et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 3211.
12. Salminen S., Collado M.C., Endo A., et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (9): 649–667.

## Criteria to Select Probiotics in the Russian Federation: the Result of a Survey of 1,674 Gastroenterologists

D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, S.V. Bykova, PhD<sup>1</sup>, E.A. Sabelnikova, PhD<sup>1,2</sup>, Yu.A. Kucheryavy, PhD, Asst. Prof.<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

<sup>4</sup> Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region

Contact person: Svetlana V. Bykova, s.bykova@mknc.ru

*The article presents the overview of the results of the survey of 1,674 gastroenterologists from different regions of Russia on the criteria to select probiotic drugs in various clinical situations. The analysis of the data obtained made it possible to determine which factors influence the choice of probiotic drugs by doctors of the Russian Federation.*

**Keywords:** probiotics, prebiotics, synbiotics, selection criteria, characteristics of probiotics, recommendations, survey



**МОСКОВСКАЯ  
ШКОЛА  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА  
ОСЕННИЙ СЕЗОН**



**15–16  
НОЯБРЯ  
2023**

Смешанный формат  
офлайн/онлайн  
г. Москва, Новый Арбат, 36  
[mgastroschool.ru](http://mgastroschool.ru)





# Дифференциальный диагноз патологии печени при синдроме цитолиза: разбор клинического случая

М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН, О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Лисовский

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus\_olga@bk.ru

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Дифференциальный диагноз патологии печени при синдроме цитолиза: разбор клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-22-29

*Оценка уровня аминотрансфераз в сыворотке крови является рутинным методом диагностики при заболеваниях органов пищеварения и проведении профилактических медицинских осмотров. Целью статьи является систематизация данных по тактике врача при обнаружении повышенного уровня аминотрансфераз в сыворотке крови с целью минимизации ошибочной интерпретации синдрома цитолиза с использованием пошагового алгоритма диагностики в клинической практике.*

**Ключевые слова:** синдром цитолиза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гемохроматоз

**С**индром цитолиза (СЦ) – лабораторный синдром, который характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ 4 и ЛДГ 5), специфических печеночных ферментов (сорбитдегидрогеназы, альдолазы, орнитин-карбамилтрансферазы), митохондриальных ферментов (глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы), а также билирубина (главным образом вследствие повышения прямой фракции) [1].

Впервые повышение аминотрансфераз (АТ) в сыворотке крови и его значение для клинической диагностики были описаны в 1955 г. [2]. С тех пор определение данных биохимических показателей стало рутинным тестом, который проводится как с целью диагностики заболеваний внутренних органов, в том числе печени, так и в качестве скринингового теста, включенного в плановый профилактический осмотр.

Повышение уровня АТ в сыворотке крови встречается при заболеваниях печени, миокарда, скелетных мышц, почек и других органов. Это обусловлено тем, что АЛТ и АСТ являются ферментами, которые регулируют углеводно-белковый обмен во многих органах и тканях (табл. 1).

Сущность СЦ заключается в разрушении мембраны клеточной стенки, что приводит к выходу внутриклеточных ферментов в межклеточную среду с последующим проникновением в кровеносное русло, при этом становится возможным определение повышенного уровня АТ в периферической крови (рис. 1) [3, 4].

Для косвенной оценки тяжести повреждения клетки и внутриклеточных структур важно ориентироваться во внутриклеточной локализации ферментов. АЛТ локализуется исключительно в цитоплазме клеток, и ее появление в сыворотке крови свидетельствует о повреждении клеточной стенки, в то время как большая часть АСТ находится в митохондриях и в меньшей степени в цитоплазме, появление ее в сывороточной крови говорит о разрушении клеточных органелл, в первую очередь митохондрий [4].

Уровень АТ в периферической крови измеряют количественно, интерпретируя результаты в изменениях кратности полученных результатов к референсным значениям. Умеренным считается цитолиз до пятикратного увеличения показателей, выраженным – увеличение в 5–10 раз, а превышение показателей более чем в 10 раз следует трактовать как высокий цитолиз [1, 3, 5]. Данная классификация СЦ по уровню АТ имеет клиническую значимость для динамической оценки состояния пациента и эффективности терапии.

Во многих странах разработаны практические руководства при обнаружении у пациента СЦ, позволяющие минимизировать риски ошибочного диагноза. Важно соблюдение пошагового алгоритма диагностики (рис. 2). На первом этапе важно исключить внепеченочные причины, при необходимости изменить уточняющий лабораторный скрининг и консультации узких специалистов. Очень важно умение врача выстроить доверительные взаимоотношения с пациентом для подробного уточнения жалоб (при





Таблица 1. Ключевые биомаркеры повреждения печени и их функции

Оцениваемый параметр	Маркер	Локализация синтеза	Функция
Целостность гепатоцитов	АЛТ, АСТ	Печень, сердце, скелетная мускулатура, почки, мозг, эритроциты	Катаболизируют превращение оксалоацетата в аспаргат
Холестаз	ЩФ	Кости, кишечник, печень, плацента	Участвует в выработке желчи
Холестаз	ГГТП	Коррелирующие уровни с ЩФ – печеночное происхождение	Катализирует перенос гамма-глутамиловой группы к аминокислотам
Холестаз, функциональная активность печени	Билирубин	Повышение как при печеночной, так и при внепеченочной патологии	Продукт распада гемолиза, выводимый с желчью

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

их наличии) и давности их возникновения. Необходимо собрать анамнез о перенесенных заболеваниях в прошлом, наличии сопутствующих патологий на данный момент. С целью исключения токсического повреждения печени следует уточнить информацию о приеме лекарственных препаратов, биологически активных добавок и сведения об употреблении алкоголя, его количестве и кратности. При общем осмотре пациента в пользу патологии печени могут свидетельствовать телеангиэктазии, изменение окраски кожных покровов, эскориации, расширение венозной сети на передней брюшной стенке, асцит, увеличение печени в размерах при перкуссии печени и пальпации ее нижнего края.

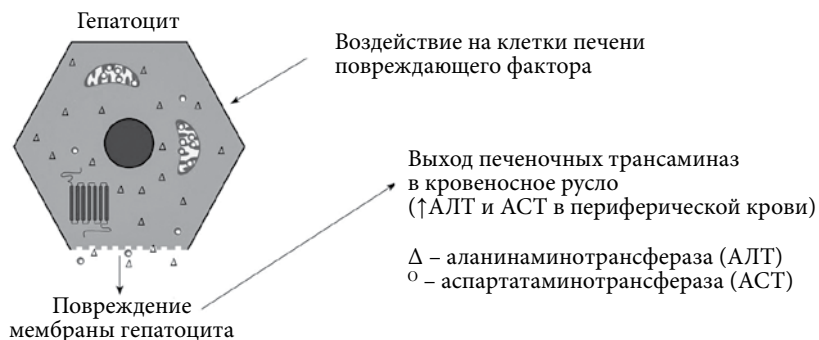


Рис. 1. Схематическое изображение синдрома цитолиза на примере повреждения гепатоцита

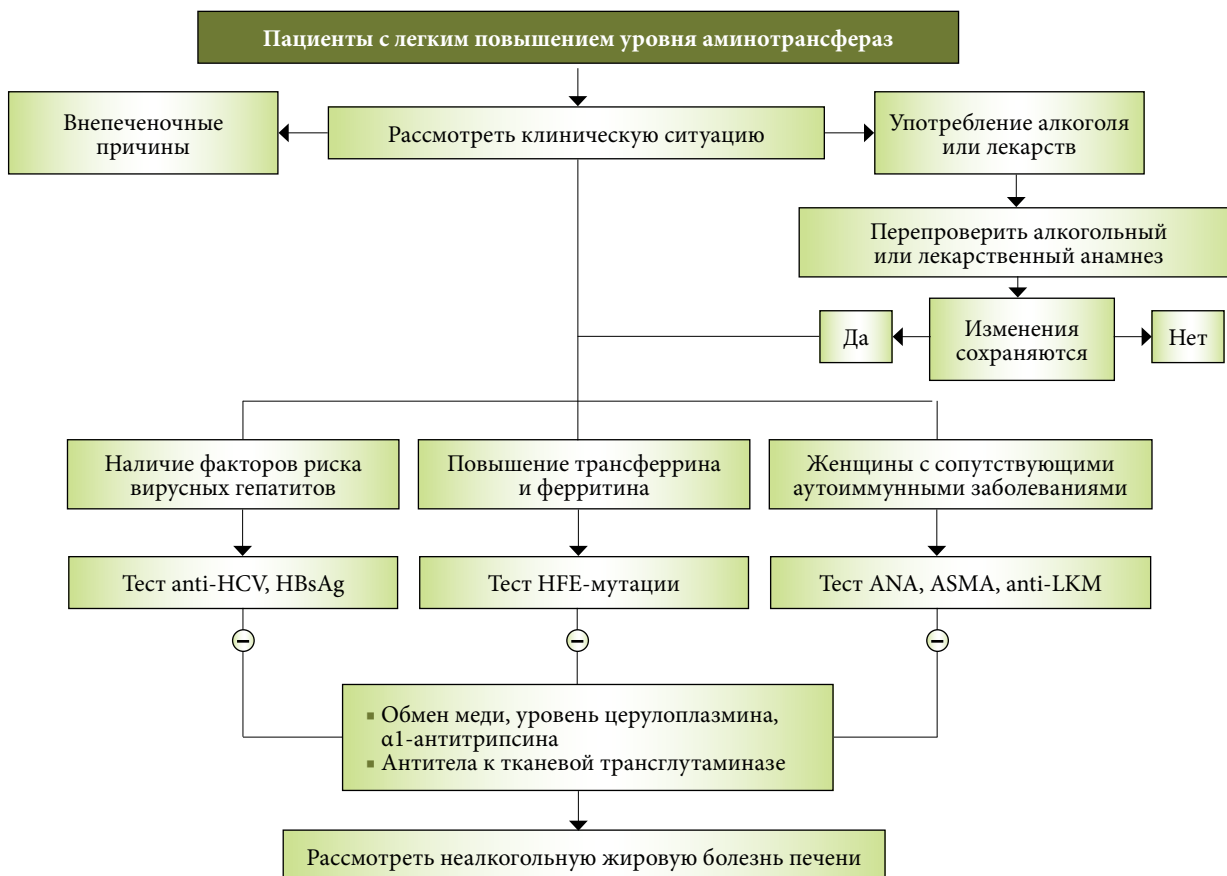


Рис. 2. Алгоритм обследования пациента с синдромом цитолиза (адаптировано из [6])



Таблица 2. Клинические признаки и диагностика заболеваний печени (адаптировано из [1])

Этиология	Клинические признаки	Первичная диагностика
МАЗБП	Признаки метаболического синдрома (увеличенная окружность талии, повышенное артериальное давление, липидная картина с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, повышенный уровень глюкозы в крови или признаки инсулинорезистентности)	Уровень липидов, уровень глюкозы; рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования и оценку фиброза (NAFLD)
Алкогольная жировая болезнь печени	Избыточное потребление алкоголя	Соотношение АСТ/АЛТ > 2, средний корпускулярный объем (увеличен), индекс алкогольная болезнь печени/NAFLD
Лекарственное поражение печени	Полифармация, некоторые растительные добавки	Анамнез
Гепатит В	Иммигранты из эндемичных стран, заражение ВИЧ, употребление инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, бытовые контакты или половые партнеры с заболеванием	Тесты на наличие антигенов гепатита В
Гепатит С	Родившиеся между 1945 и 1965 гг.; инъекционное или интраназальное употребление наркотиков; переливание крови до 1992 г.; лица, лишенные свободы; гемодиализ; рождение от матери с заболеванием; татуировки	Тесты на наличие антигенов гепатита С
Гемохроматоз	Семейный анамнез	Сывороточное железо, ОЖСС, ферритин
Недостаточность $\alpha$ 1-антитрипсина	Эмфизема, семейный анамнез	Измерение уровня $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови
Аутоиммунный гепатит	Молодые женщины с аутоиммунными заболеваниями, семейный анамнез	Протеинограмма, антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам и антитела к микросоме печени/почечной микросоме первого типа
Болезнь Вильсона – Коновалова	Жители Восточной Европы моложе 35 лет, психоневрологические симптомы, кольца Kayser – Флейшера	Церулоплазмин сыворотки

Примечание. МАЗБП – метаболически ассоциированная болезнь печени; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки.

Следующим шагом при СЦ проводится дифференциальная диагностика среди патологии печени (табл. 2) для назначения эффективной фармакотерапии. С этой целью всем пациентам с СЦ показан диагностический минимум: скрининг на вирусные гепатиты, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также оценка других этиологических факторов.

Для исключения вирусного поражения печени производится определение маркеров вирусных гепатитов В и С (HBsAg, Anti-HCV), при этом следует помнить о наличии ложноотрицательных результатов, что определяет необходимость определения маркеров репликации вирусов (HBeAg, HCVcAg) и проведения полимеразной цепной реакции для определения ДНК и РНК вирусов в крови.

Женщинам молодого возраста при наличии аутоиммунных патологий в анамнезе следует провести

скрининг на аутоиммунный гепатит, для которого характерно наличие антинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (ASMA), антител к микросомам печени и почек (anti-LKM), антител к митохондриальным антител (AMA) в диагностическом титре [6]. Данные маркеры аутоиммунного поражения также позволяют исключить первичный билиарный холангит. Дополнительным критерием аутоиммунной патологии печени является повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов.

Алкогольная болезнь печени включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий – фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [7, 8]. Гепатотоксичной дозой



этанола является 40–80 г/сут для мужчин, 20 г/сут для женщин в пересчете на чистый этанол. Являясь растворителем, этанол разрушает фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов. Повреждение мембран митохондрий лежит в основе жировой дистрофии печени, так как теряется их способность метаболизировать триглицериды [8–10]. У большинства пациентов алкогольный стеатоз протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Среди форм острого алкогольного гепатита выделяют латентную, желтушную (желтуха без кожного зуда, выраженная слабость), холестатическую (желтуха, кожный зуд, ахолия кала, потемнение мочи) и фульминантную (желтуха, геморрагический синдром, синдром печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности) формы [8]. Стадия цирроза печени характеризуется присоединением синдрома печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Заподозрить алкогольное поражение печени можно по преобладанию повышенного уровня АСТ [11, 12], изолированному повышению гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), повышенному уровню в сыворотке крови углеводов-дефицитного трансферрина, среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), мочевой кислоты, а также определение этилглюкуронида в моче [8].

Для лекарственного поражения печени характерен прием лекарственных препаратов или биологически активных добавок в анамнезе. Наиболее часто проявляется на фоне приема амиодарона, синтетических эстрогенов, аспирина, антагонистов кальция [13]. Среди факторов риска выделяют женский пол, пожилой возраст и повышенный индекс массы тела (ИМТ), беременность, сахарный диабет, заболевание печени и почек, курение, употребление алкоголя, длительный прием препаратов и полипрагмазию [14–17].

К основным клиническим проявлениям перегрузки организма железом (гемохроматоз) относят немотивированную слабость, утомляемость и сонливость. При общем осмотре обращают на себя внимание участки пигментации кожных покровов бурого цвета, обусловленные отложением гемосидерина в коже. При лабораторном исследовании характерно повышение концентрации сывороточного железа и ферритина. Диагноз должен обязательно дополняться генетическим тестированием [18].

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленным нарушением обмена меди, в результате чего происходят сбой выведения печенью избытка меди в желчь и накопление ее в гепатоцитах. Избыток меди вызывает повреждение митохондрий и активацию перекисного окисления липидов, разрушение клеточной мембраны гепатоцитов, что приводит к формированию острого или хронического гепатита с риском развития цирроза печени. Повреждение мембраны гепатоцитов со-

провождается утечкой и отложением меди в других органах и тканях [16, 19], основной мишенью при этом является головной мозг, что обуславливает появление неврологической симптоматики, дебют которой происходит в 20–30 лет [16]. В качестве подтверждения диагноза используются диагностические критерии: низкий уровень церулоплазмينا (< 20 мг/дл), увеличение 24-часовой экскреции меди с мочой (> 80 мкг/сут), концентрация меди в ткани печени > 200 мкг/г сухой массы, наличие роговичного «медного» кольца Кайзера – Флейшера (зелено-вато-коричневые пигментные кольца на периферии радужной оболочки глаз) [20–22].

При недостаточности  $\alpha$ 1-антитрипсина характерно снижение фермента в сыворотке крови (< 11 мкмоль/л), в результате чего происходит задержка его полимеризованных молекул в эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток с развитием гепатотоксического эффекта [23, 24].

В качестве диагноза исключения при СЦ следует рассмотреть неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Это приобретенное заболевание, имеющее сходную с алкогольным поражением гистологическую картину, возникающее при отсутствии злоупотребления алкоголем или других возможных причин развития патологии печени при наличии стеатоза [25]. При исследовании АТ выявляется нормальный уровень или повышение активности АЛТ и АСТ, а повышение показателей более пяти верхних границ нормы может указывать на сопутствующее острое поражение печени [11, 12].

При наличии стеатоза в сочетании с метаболическими состояниями (избыточный вес или ожирение, сахарный диабет второго типа, наличие двух и более критериев метаболического синдрома) необходимо акцентировать внимание на новом адаптивном понятии – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [26, 27] с целью персонализации объемов и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности [28, 29].

Кроме того, существует относительная корреляция уровня АТ в зависимости от заболевания (рис. 3), которая может быть полезной для прицельного диагностического поиска.

Далее на примере клинического случая показано проведение диагностического поиска.

### Клинический случай

Пациент А., 50 лет, обратился вместе с супругой к гастроэнтерологу на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета.

Основные жалобы: общая слабость, быстрая утомляемость, со слов супруги, за последние четыре года цвет кожных покровов приобрел загорелый оттенок при отсутствии на это причин.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение пяти лет, когда впервые стал отмечать появле-

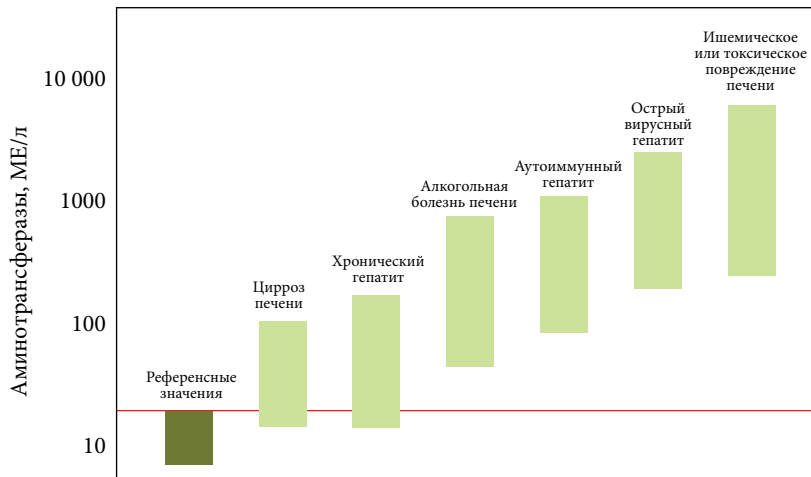


Рис. 3. Корреляция уровня аминотрансфераз при различных патологиях печени (адаптировано из [6])

ние немотивированной слабости, быстрой утомляемости. В 2017 г. обращался к участковому терапевту, назначены обследования: антропометрия, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца гельминтов, цифровая флюорография (ввиду отсутствия прохождения за последний год), рекомендовано посещение смотрового кабинета. По результатам обследований: рост – 175 см, вес – 102 кг, в биохимическом анализе крови выявлен СЦ (АЛТ – 205 Ед/л (↑), АСТ – 187 Ед/л (↑), прямой билирубин – 6,2 мкмоль/л (↑), глюкоза – 5,7 ммоль/л, общий холестерин – 4,8 ммоль/л), по результатам остальных методов исследования – без патологических изменений. При повторном сборе анамнеза жизни пациент отрицает вирусные гепатиты, прием алкоголя и наркотических веществ, в течение десяти лет получает антигипертензивную терапию. Участковым терапевтом исключено лекарственное поражение печени ввиду отсутствия СЦ по результатам прохождения диспансеризации годом ранее на фоне приема антигипертензивного препарата. Пациенту назначено дополнительное обследование: скрининг на вирусные гепатиты В и С, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. По данным ультразвуковой диагностики, обнаружены диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, признаки билиарного сладжа. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV) отрицательные. Пациенту выставлен диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени. Синдром билиарного сладжа. Артериальная гипертензия (стадия II), контролируемое течение, риск 2». Назначено лечение: урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 500 мг на прием вечером на три месяца, индапамид + периндоприл 2,5/10 мг на прием утром длительно. На фоне лечения пациент положительной динамики не отмечал. При повторной сдаче крови через три месяца на фоне продолжающегося приема УДХК пациенту было проведено контрольное биохимическое исследование крови (АЛТ – 193 Ед/л (↑),

АСТ – 155 Ед/л (↑), глюкоза – 6,2 ммоль/л (↑)). По результатам анализов терапевтом по месту жительства рекомендованы консультация гастроэнтеролога, проведение перорального глюкозотолерантного теста (глюкоза через два часа после глюкозотолерантного теста – 8,2 ммоль/л).

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез отрицает. Травм, операций не было, чужую кровь не переливали. Наблюдается у кардиолога по поводу гипертонической болезни на протяжении десяти лет. На регулярной основе принимает индапамид + периндоприл 2,5/10 мг на прием один раз в день. Наследственность отягощена по сахарному диабету (у матери). Аллергоанамнез без особенностей.

Объективно: рост – 175 см, вес – 105 кг, ИМТ – 34,3 кг/м<sup>2</sup>. Состояние пациента удовлетворительное, в сознании. Питание повышенное. Кожные покровы сухие, на открытых участках отмечается пигментация бурого цвета, остальные участки кожных покровов серого цвета с коричневым оттенком. Подкожно-жировая клетчатка увеличена в области живота. Пальпируемые лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа – степень 0 (по ВОЗ). Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные без патологических шумов, акцент тона II на аорте. Отеков нет. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст.; пульс – 66 ударов в минуту. Температура тела – 36,6 °С. SpO<sub>2</sub> – 99%. Живот мягкий, безболезненный, увеличен вследствие увеличения объема подкожной жировой клетчатки. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Симптомы Ортнера и Мерфи отрицательные, симптом Керра слабоположительный. При пальпации по методу Гротта поджелудочная железа болезненна в зоне Шоффара. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

Пациенту установлен предварительный диагноз: «Стеатогепатит смешанного генеза (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе), клинко-биохимическая активность I, фиброз (?). Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу. Синдром билиарного сладжа. Хронический панкреатит, метаболический без внешнесекреторной недостаточности, латентное течение».

Рекомендовано к обследованию: общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТП, глюкоза, билирубин прямой, общий белок, общий холестерин, глюкоза, панкреатическая амилаза, мочевая кислота, креатинин, сывороточное железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), витамин D), общий анализ мочи, копрограмма, кал на паразитов и яйца гельминтов трехкратно, кал на цисты лямблий, кал на углеводы, определение фекального кальпротектина, иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела описторхисов и лямблий (IgM, IgG), эластометрия печени.



Результаты дополнительных обследований:

- общий анализ крови: лейкоциты –  $6,54 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 59,1%, лимфоциты – 33,0%, моноциты – 4,6%, эозинофилы – 2,7%, базофилы – 0,6%, эритроциты –  $4,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 150 г/л, тромбоциты –  $377 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч;
- биохимический анализ крови: АЛТ – 192 Ед/л (↑), АСТ – 156 Ед/л (↑), ЩФ – 110 МЕ/л, ГГТП – 40 ЕД/л, глюкоза – 7,2 ммоль/л (↑), мочевиная кислота – 352 ммоль/л, креатинин – 86 ммоль/л, общий белок – 70,2 г/л, общий билирубин – 18,4 мкмоль/л, холестерин – 6,43 ммоль/л (↑), амилаза – 56 Ед/л, сывороточное железо – 41 мкмоль/л (↑), ОЖСС – 47,3 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки – 6,3 мкмоль/л (↓), ферритин – 1200 мкг/л (↑), витамин D – 11,2 нг/мл (↓);
- общий анализ мочи: цвет – желтый, прозрачность – прозрачная, рН – 5,0, плотность – 1020, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – 0–1 в п/з, эритроциты – 0 в п/з, эпителий – нет в п/з;
- кал на паразитов и яйца гельминтов методом PARASEP: не обнаружено;
- кал на цисты лямблий (*Giardia lamblia*) иммуногистохимическим методом: не обнаружено;
- кал на определение уровня кальпротектина: 28,7 мкг/г;
- копрограмма: без патологических изменений;
- ИФА крови на выявление антител к описторхисам (IgM, IgG) и лямблиям (IgM, IgG): не обнаружено;
- эластометрия печени на аппарате FibroScan: степень ригидности печени составила 5,8 кПа (интерквартильный разброс – 0,9 кПа), что соответствует стадии фиброза F1 по шкале METAVIR.

С учетом высокого уровня сывороточного железа и ферритина, по данным биохимического анализа крови, пациенту рекомендовано генетическое тестирование – гемохроматоз, определение мутаций: снижение функциональной активности фермента HFE: 845 G > A (rs 1800562) A/A.

При проведении консилиума в составе гастроэнтеролога, кардиолога и эндокринолога выставлен заключительный диагноз. Основной диагноз: «Хронический гепатит смешанного генеза (МАЖБП, ассоциированная с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе; гемохроматоз (HFE: 845 G > A (rs 1800562) A/A)), клинико-биохимическая активность I, фиброз I (по данным эластометрии). Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу. Синдром билиарного сладжа. Хронический панкреатит, метаболический, без внешнесекреторной недостаточности, латентное течение. Дефицит витамина D»; сопутствующий диагноз: «Гипертоническая болезнь (стадия II). Артериальная гипертензия – контролируемое течение, риск 3 (высокий). Дислипидемия, целевой уровень липопротеинов низкой плотности < 2,6 ммоль/л. Ожирение первой степени, ИМТ – 34,3 кг/м<sup>2</sup>. Хроническая сердечная недостаточность (стадия IIa, функциональный класс I). Целевой уровень артериального давления < 140/90 мм рт. ст. Нарушение толерантности к глюкозе».

Даны следующие рекомендации по питанию: средиземноморская диета, обогащенная полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, исключение продуктов, содержащих лактозу. Ограничение поступления продуктов с высоким содержанием железа, продуктов, способствующих всасыванию железа (аскорбиновая кислота, фруктовые соки, красные сорта мяса, рыба).

Рекомендации по физической активности включили дозированные аэробные физические нагрузки по 30–60 минут средней интенсивности не менее пяти дней в неделю.

Назначено лечение:

- 1) адеметионин 400 мг на прием два раза в день утром и в обед в течение восьми недель;
- 2) УДХК 500 мг на прием утром, 1000 мг на прием вечером длительно (из расчета 10–15 мг/кг в сутки);
- 3) панкреатин 25 000 ЕД на более обильный прием пищи в режиме «по требованию»;
- 4) водорастворимый витамин D 7000 МЕ в день (14 капель) на прием один раз в день утром в течение восьми недель с последующим контролем уровня витамина D в сыворотке крови;
- 5) индапамид + периндоприл 2,5/10 мг на прием один раз в день длительно;
- 6) питавастатин 1 мг на прием один раз в день длительно под контролем липидного спектра, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы с последующей индивидуальной интенсификацией дозировки;
- 7) наблюдение у кардиолога, эндокринолога;
- 8) эритроцитозферез.

На этапе диагностического поиска ввиду наличия у пациента СЦ участковый терапевт провел скрининг на вирусные гепатиты. При получении отрицательных результатов и с учетом наличия диффузных изменений печени по типу жирового гепатоза по данным ультразвуковой диагностики терапевт прекратил дальнейший поиск, расценив состояние пациента как НАЖБП. Приняв во внимание наличие у пациента немотивированной слабости, быстрой утомляемости, бурой окраски кожных покровов и стойкого повышения АТ, гастроэнтеролог Омского государственного медицинского университета рекомендовал дополнительные обследования согласно протоколам пошагового диагностического поиска. Были выявлены лабораторные признаки накопления железа в печени, которые были дополнены генетическим тестированием на мутации HFE (845 G > A (rs 1800562) A/A), что подтвердило наличие гемохроматоза. К сожалению, назначенная пациенту ранее УДХК в дозировке 500 мг на прием вечером не способствовала устранению СЦ, однако скорректированное лечение из расчета УДХК 10–15 мг/кг в сутки позволило достичь нормализации уровня АТ через четыре недели. Пациент взят под диспансерное наблюдение.

### Литературная справка

Наследственный гемохроматоз (НГХ) – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся повышенной абсорбцией железа в кишечнике



и высвобождением железа из макрофагов, что приводит к увеличению циркулирующего пула железа в периферической крови, избыточному накоплению его в органах и тканях и, как следствие, нарушению их функций [18].

НГХ является аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией С282У – заменой цистеина на тирозин в 282-й аминокислоте гена *HFE*, который играет роль в регуляции гепсидина, в результате чего происходит избыточное накопление не-трансферин-связанного железа (NTBI – non-transferrin-bound iron) в печени, поджелудочной железе, сердце и других органах [30]. Частота встречаемости достигает одного случая на 200–250 человек населения [30, 31]. Также известны редкие мутации в других генах (в совокупности называемых гемохроматозом без *HFE*), включая *HJV* (кодирующий гемоджувелин), *HAMP* (кодирующий гепсидин), *TFR2* (кодирующий рецепторный белок трансферрина 2) и *SLC40A1* (также известный как *FPN1*, кодирующий синтез транспортного белка ферропортина) [32].

Заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте 30–40 лет, женщины заболевают реже и позже, поскольку избыток железа у них удаляется естественным путем при менструальных кровотечениях [17]. На ранних стадиях заболевание, как правило, протекает бессимптомно. Его дебют сопровождается повышенной утомляемостью, немотивированной слабостью, в большинстве случаев серовато-коричневой окраской кожных покровов [18, 32]. Для заболевания характерны поражение печени с формированием фиброза и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, поражение сердца с формированием токсической кардиомиопатии, которая может проявляться фибрилляцией предсердий, экстрасистолией и другими формами аритмий. В патологический процесс могут вовлекаться суставы с формированием моно- или олигоартрита, чаще всего голеностопные и второй-третий пястно-фаланговые. Возрастает риск формирования сахарного диабета и дисфункции половых желез [31, 33, 34].

Согласно действующим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) [18], у пациентов с клиническими признаками НГХ необходимо исследовать уровень сывороточного

железа, трансферрина и ферритина. При обнаружении биохимических признаков перегрузки железом (женщины с насыщением трансферрина > 45% и сывороточным ферритином > 200 мкг/л, мужчины с насыщением трансферрина > 50% и сывороточным ферритином > 300 мкг/л) необходимо проведение генетического тестирования (выявление мутации гена *HFE*). Генетическое тестирование на НГХ также показано пациентам с повышенным содержанием железа по данным биопсии печени и результатам магнитно-резонансной томографии, кровным родственникам первой линии (в случае генетически подтвержденной мутации гена *HFE*).

Стандартом медицинской помощи пациентам с НГХ является кровопускание (флеботомия) под контролем уровня гемоглобина и трансферрина крови, которая уменьшает накопление железа в организме вследствие мобилизации железа для эритропоэза. Флеботомия состоит из двух фаз: индукции – еженедельное кровопускание с целью истощения запасов железа (целевой уровень сывороточного ферритина – 50 мкг/л) и поддерживающей фазы – для поддержания сывороточного ферритина в диапазоне 50–100 мкг/л. На ранних стадиях лечебное кровопускание снижает утомляемость у большинства пациентов, предотвращает или останавливает прогрессирование фиброза печени и нормализует ожидаемую продолжительность жизни. При отсутствии противопоказаний в поддерживающую фазу пациенту может быть рекомендована сдача донорской крови. При наличии у пациента противопоказаний к кровопусканию назначается хелатная терапия препаратом деферазирокс [16, 18].

Таким образом, обнаружение повышенного уровня АТ является распространенным в клинической практике явлением. Нет строгой специфичности для АЛТ и АСТ в качестве маркеров повреждения гепатоцитов, что диктует необходимость исключения внепеченочных причин СЦ. На представленном клиническом примере показано, что диагностический поиск причины СЦ при заболеваниях печени должен складываться таким образом, чтобы рассмотреть все возможные причины его возникновения, в том числе и редкие, с соблюдением пошаговых алгоритмов диагностики для предотвращения ошибки диагностического поиска. ●

## Литература

1. Cuperus F.J.C., Drenth J.P.H., Tjwa E.T. Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them. UEG Education. 2017; 17: 1–5.
2. Karmen A., Wroblewski F., Ladue J.S. Transaminase activity in human blood. J. Clin. Invest. 1955; 34 (1): 126–131.
3. Kamiike W., Fujikawa M., Koseki M., et al. Different patterns of leakage of cytosolic and mitochondrial enzymes. Clin. Chim. Acta. 1989; 185 (3): 265–270.
4. Reichling J.J., Kaplan M.M. Clinical use of serum enzymes in liver disease. Dig. Dis. Sci. 1988; 33 (12): 1601–1614.
5. Ioannou G.N., Boyko E.J., Lee S.P. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (1): 76–82.
6. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005; 172 (3): 367–379.



7. Dunn W., Zeng Z., O'Neil M., et al. The interaction of rs738409, obesity, and alcohol: a population-based autopsy study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107 (11): 1668–1674.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (6): 20–40.
9. Setshedi M., Wands J.R., Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010; 3 (3): 178–185.
10. Dunn W., Shah V.H. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20 (3): 445–456.
11. Haber M.M., West A.B., Haber A.D., Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90 (8): 1250–1257.
12. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994; 107 (4): 1103–1109.
13. Teschke R., Danan G. Molecular research on drug induced liver injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (1): 216.
14. Real M., Barnhill M.S., Higley C., et al. Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature. *Drug Saf.* 2019; 42 (3): 365–387.
15. Njoku D.B. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (4): 6990–7003.
16. Бугаев А.О. Основы гепатологии. М.: АБВ-пресс, 2022.
17. Tujios S.R., Lee W.M. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int.* 2018; 38 (1): 6–14.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J. Hepatol.* 2022; 77 (2): 479–502.
19. Brewer G.J. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs.* 1995; 50 (2): 240–249.
20. Ryan A., Nevitt S.J., Tuohy O., Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2019 (11): CD012267.
21. Salman H.M., Amin M., Syed J., et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: a systematic review. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022; 36 (2): e24191.
22. Xu R., Jiang Y.F., Zhang Y.H., Yang X. The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: a large hospital-based study. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190887.
23. Ranes J., Stoller J.K. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (2): 154–166.
24. Lomas D.A., Evans D.L., Finch J.T., Carrell R.W. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature.* 1992; 357 (6379): 605–607.
25. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010; 103 (2): 71–83.
26. Zhou X.D., Cai J., Targher G., et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 270.
27. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 10 (170): 57–65.
28. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020; 73 (1): 202–209.
29. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999–2014.e1.
30. Golfeyz S., Lewis S., Weisberg I.S. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (8): 767–778.
31. Adams P.C. Hemochromatosis. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8 (4): 735–753, vii.
32. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., et al. Haemochromatosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18016.
33. Kuntz E., Kuntz H.-D. Haemochromatosis. In: *Hepatology – Principles and Practice.* Berlin: Springer-Verlag, 2002; 556–565.
34. Porter J.B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin. Hematol.* 2005; 42 (2 Suppl. 1): S14–S18.

### Differential Diagnosis of Liver Pathology in Cytolysis Syndrome: Clinical Case Analysis

M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS, O.V. Gaus, PhD, M.A. Lisovskiy  
*Omsk State Medical University*

Contact person: Olga V. Gaus, gaus\_olga@bk.ru

*Assessment of the level of aminotransferases in the blood serum is a routine diagnostic method for diseases of the digestive system and preventive medical examinations. The purpose of this article is to systematize data on the doctor's tactics when an elevated level of aminotransferases in the blood serum is detected in order to minimize the erroneous error of the cytolysis syndrome, using a step-by-step diagnostic algorithm in clinical practice.*

**Keywords:** *cytolysis syndrome, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, hemochromatosis*



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

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения города  
Москвы

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>4</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы

Э.Р. Валитова, к.м.н.<sup>1</sup>, Г.Е. Баймаканова, д.м.н.<sup>1</sup>, М.В. Чеботарева<sup>1,2</sup>,  
О.И. Березина, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,3,4\*</sup>

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Баймаканова Г.Е., Чеботарева М.В. и др. Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-30-40

*Бронхиальная астма, хронический кашель, ларингит, эрозии зубной эмали относят к внепищеводным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эта форма ГЭРБ характеризуется сложностью установления диагноза и высокой частотой неэффективности терапии. В статье изложены основные эндоскопические признаки повреждения пищевода и гортани, представлены нормальные показатели рН-импедансного рефлюкс-мониторинга и критерии патологического рефлюкса в пищевод и нижнюю треть глотки, а также возможности дополнительных методов диагностики – манометрии пищевода и пепсинового теста. Лечение больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ представляет собой трудную задачу, результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоречивы. В то же время эмпирическая терапия наиболее эффективна у пациентов, у которых внепищеводные симптомы сочетаются с изжогой и регургитацией.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, диагностика, лечение

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает интерес многих ученых в связи с высокой распространенностью и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. Заболевание сопровождается значимым ухудшением качества жизни и развитием грозных осложнений – пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. С тех пор как было дано международное определение болезни, накоплен значительный опыт в диагностике и успешном ведении этих пациентов, нашедший отражение в международных и российских клинических рекомендациях [3–5]. При этом наибольшие противоречия сохраняются при диагностике и лечении внепищеводных проявлений данного заболевания. Отчасти они рассмотрены в рекомендациях по ведению пациентов с хроническим кашлем [6]. В 2022 г. опубликованы Румынские рекомендации по диагностике и лечению больных с пульмонологическими проявлениями ГЭРБ [7].

ГЭРБ может быть причиной болезней органов дыхания (БОД) и/или триггером их обострений. В то же время нарушения механики и работы органов дыхания вследствие заболеваний легких могут предрасполагать к развитию ГЭРБ и усугублять его течение. Диагностику ГЭРБ затрудняет отсутствие типичных пищеводных симптомов у половины пациентов с БОД. В одном популяционном исследовании (n = 101 366) БОД преобладали у больных с сопутствующей ГЭРБ [8]. В других эпидемиологических и ретроспективных исследованиях продемонстрирована значимая взаимосвязь ГЭРБ с БОД [9] и трахеобронхомаляцией [10].

С учетом высокой распространенности как ГЭРБ, так и БОД предполагается определенная причинно-следственная связь между ними. ГЭРБ может способствовать развитию БОД, и наоборот. В то же время эти два состояния могут сосуществовать без влияния друг на друга. Несмотря на ограниченность прямых доказа-



зательств, при выборе терапии данные связи должны учитываться как гастроэнтерологами, так и пульмонологами. ГЭРБ может приводить к неконтролируемому течению бронхиальной астмы (БА), частым обострениям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других хронических БОД. Существуют отдельные клинические варианты непосредственного поражения легких при наличии ГЭРБ. К ним относятся узелковый бронхиальный гранулематоз легких, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), посттрансплантационный облитерирующий бронхолит, нетуберкулезный микобактериоз легких [11, 12].

### Патогенетические взаимосвязи ГЭРБ и БОД

Легкие и пищевод имеют общее эмбриологическое происхождение и иннервацию за счет блуждающего нерва. Верхний пищеводный сфинктер (ВПС) располагается за гортанью, и в грудной клетке пищевод проходит рядом с трахеей, формируя его заднюю стенку. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может наблюдаться у здоровых лиц в результате транзиторной релаксации нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС). Физиологические релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС), как правило, возникают после еды, что приводит к кратковременному контакту кислоты со слизистой пищевода без ее повреждения [13]. При ГЭРБ отмечаются более частые эпизоды ТРНПС, увеличивается время экспозиции кислоты в пищеводе, что коррелирует со степенью тяжести эндоскопических признаков ГЭРБ [14]. Вместе с тем бронхоспазм способствует увеличению числа ТРНПС и ГЭР, что было выявлено при проведении бронхопровокационного теста с метахолином у пациентов с бронхиальной астмой [15, 16]. Применение теофиллина и бета-адреномиметиков у пациентов с БА снижает тонус НПС [17].

Существуют два механизма, с помощью которых ГЭР вызывает респираторные симптомы. Первый механизм – рефлекторный в ответ на дистальный рефлюкс. Наличие агрессивного рефлюктата в дистальном отделе пищевода может раздражать хеморецепторы, запускать вагусно-опосредованные пищеводно-бронхиальные рефлексы, приводящие к бронхоспазму [18]. Исследования на животных и у людей продемонстрировали, что заклинение дистального отдела пищевода сопровождается повышением сопротивления дыхательных путей, бронхоспазмом и снижением пиковой скорости выдоха [19, 20]. Показано, что у пациентов с БА дистальный ГЭР повышает сопротивление дыхательных путей и способствует развитию в них воспаления вследствие высвобождения провоспалительных медиаторов [21]. Второй механизм связан с прямым воздействием желудочного содержимого, достигающего нижней трети глотки (проксимальный ГЭР) и повреждающего верхние дыхательные пути. Проксимальный ГЭР создает потенциал для аспирации, результат которого зависит от его частоты, объема и характера. Острый пневмонит возникает в результате массивной аспирации [22] и представляет собой двухфазный процесс: химическое повреждение с последующей воспалительной реакцией [23].

Оно приводит к формированию гранулем с участием гигантских клеток и бронхолита с организуемой пневмонией [8]. В патогенезе воспаления играют роль не только соляная кислота, но и желчные кислоты, пепсин. Так, у пациентов с ГЭРБ желчные кислоты, обнаруженные в мокроте *in vitro*, индуцировали продукцию эпителиальными клетками трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) [24]. TGF- $\beta 1$  играет важную роль в пролиферативных процессах при ИЛФ [25], что, возможно, обуславливает пролиферацию фибробластов при этом заболевании. Эти процессы могут наблюдаться и при других интерстициальных заболеваниях легких. Поэтому верификация причинно-следственных связей высокого гастроэзофагеального рефлюкса и патоморфологических изменений, полученных при гистологическом исследовании биоптатов легкого, крайне важна. Клинические респираторные симптомы, связанные с ГЭРБ, включают в себя хронический кашель, свистящее дыхание, одышку, рецидивирующие пневмонии, сопровождаются снижением функции дыхания и развитием дыхательной недостаточности [5]. У пациентов после трансплантации легких на фоне ГЭРБ обнаруживаются признаки повреждения и отторжения аллотрансплантата [26]. Следовательно, легочные проявления и осложнения ГЭРБ представляют собой серьезную проблему, связанную со значительной заболеваемостью и летальностью.

Типичные симптомы ГЭРБ со стороны пищевода часто отсутствуют у больных с БОД. В исследовании пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью перед трансплантацией легких объективные признаки рефлюкса были обнаружены у 60% больных без пищеводных симптомов [27].

При проведении ларингоскопии можно выявить патологические изменения: отек и гиперемия задней стенки, черпаловидных хрящей, эрозии слизистой, стеноз голосовых связок – все это последствия микроаспирации и раздражения слизистой гортани вследствие ГЭРБ. [5]. Эти проявления часто встречаются при ГЭРБ, но не являются специфичными и могут встречаться у здоровых лиц и при других заболеваниях. Данные жалобы неспецифичны и могут быть следствием других причин помимо ГЭРБ, таких как аллергия, табакокурение, прием лекарственных препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, и др. В то же время более половины пациентов с внепищеводной формой ГЭРБ не имеют типичных симптомов ГЭРБ [1]. По данным исследований, частота хронического кашля и осиплости голоса составляет от 10 до 30% [28], частота сочетания типичных симптомов ГЭРБ с внепищеводными симптомами может достигать 71%, несмотря на отсутствие эндоскопических изменений слизистой пищевода и гортаноглотки [29]. ГЭРБ и бронхиальная астма могут взаимно влиять друг на друга. Согласно результатам систематического обзора, проведенного B.D. Havemann и соавт., у пациентов с диагнозом БА распространенность симптомов ГЭРБ составила 59,2%, при этом у пациентов с диагнозом ГЭРБ распространенность симптомов БА составила 4,6% [30]. У всех пациентов с впервые возникшей

Таблица 1. Опросник симптомов рефлюкса [по 33]

Симптом	Количество баллов					
	0	1	2	3	4	5
Изменение голоса (осиплость)	0	1	2	3	4	5
Избыточные попытки откашляться	0	1	2	3	4	5
Избыточная слизь в горле или постназальный затек	0	1	2	3	4	5
Трудности при заглатывании твердой, жидкой пищи или таблеток	0	1	2	3	4	5
Кашель сразу после еды или в положении лежа	0	1	2	3	4	5
Раздражающий кашель	0	1	2	3	4	5
Затруднение дыхания или эпизоды апноэ	0	1	2	3	4	5
Ком в горле	0	1	2	3	4	5
Изжога или регургитация	0	1	2	3	4	5

Примечание. Пациент отмечает каждый симптом в баллах от 0 до 5, где 0 – отсутствие симптома, 5 – значительный симптом.

симптоматикой бронхиальной астмы, плохо контролируемой астмой при хорошо подобранной терапии и в случае наличия в анамнезе симптомов изжоги и регургитации, предшествующих астматическому приступу, необходимо подозревать ГЭРБ [3]. Т. Shirai и соавт. показали, что среди 132 пациентов с бронхиальной астмой у 29 (22%) была установлена ГЭРБ [31].

Какие симптомы могут быть обусловлены ГЭРБ? Согласно Монреальскому консенсусу, к внепищеводным проявлениям болезни относятся хронический кашель, приступы астмы, ларингит и эрозия зубной эмали, особенно с внутренней стороны [32]. Должны быть также учтены ощущение кома в горле, першение, частые попытки откашляться. Это связано с тем, что эти симптомы также могут быть обусловлены патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. В связи с этим P.C. Belafsky и соавт. (2002) [33] разработали и валидизировали опросник RSI (опросник симптомов рефлюкса) (табл. 1), который заполняют сами пациенты и дают количественную оценку от 0 до 5 всем симптомам: осиплость голоса, избыточные попытки откашляться, избыточная слизь в горле или постназальный затек, трудности при проглатывании жидкой, твердой пищи или таблеток, кашель во время еды или в положении лежа, затруднение дыхания или эпизоды апноэ, раздражающий кашель, ком в горле, изжога или регургитация или боль в грудной клетке (типичные симптомы ГЭРБ). Опросник широко используется как в диагностике ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР), так и в контроле симптомов на фоне терапии [34]. Максимальный балл – 45, минимальный балл для определения ЛФР – 13. Для оценки степени тяжести кашля E.Z. Fisman и соавт. [35] предлагают шкалу оценки кашля, названную по имени автора, где 0 – нет кашля совсем, 1 – случайный кашель, 2 – легкий, изолированный кашель без дополнительных симптомов, 3 – средний, пароксизмальный кашель без дополнительных симптомов, 4 – тяжелый, стенозирующий кашель, сопровождающийся дискомфортом в груди. Кроме этого, авторы предлагают визуальную аналоговую шкалу кашля, где 0 – отсутствие кашля, 10 – ежедневный кашель. Эти шкалы, скорее всего, можно использовать в качестве оценочных для определения эффективности проведенного лечения.

## Диагностика ГЭРБ

Диагностика ГЭРБ с внепищеводными проявлениями является непростой задачей, так как включает комплексное обследование у смежных специалистов. Кроме того, связь гастроэзофагеального рефлюкса с поражением дыхательных путей не всегда очевидно следует из результатов обследования и эмпирического лечения. Основные принципы диагностики и лечения представлены на схеме (рисунок), предложенной Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) [5].

На обследование к гастроэнтерологу рекомендуется направлять после исключения других причин кашля, таких как табакокурение, аллергия на пыль, пыльцу, реакция на изменение температуры и влажности, на аэрозоли, спреи и т.д., инфекции верхних дыхательных путей и легких, COVID-19, ночное апноэ, муковисцидоз, интерстициальный фиброз легких, заболевания соединительной ткани, эозинофилия, эффект от приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, опиоидов и статинов, злокачественные новообразования органов грудной клетки и шеи [4]. Влияние гастроэзофагеального рефлюкса на кашель или приступ астмы должно быть подтверждено или исключено.

ACG рекомендует уже на этапе обращения за медицинской помощью разделить пациентов на две группы: 1) с изжогой (регургитацией) и внепищеводными проявлениями и 2) только с внепищеводными проявлениями. Также этот подход можно считать обоснованным у пациентов с астмой, уже получающих бронхолитики, ведь известно, что сами бронхолитики негативно влияют на работу нижнего пищеводного сфинктера и могут способствовать патологическому гастроэзофагеальному рефлюксу [5].

Значение эндоскопического обследования у больных с ГЭРБ трудно переоценить. Частота эрозивного эзофагита, по данным исследований, составляет 18–52% [3]. Эрозивный эзофагит в бессимптомной популяции выявляется в 16% случаев [36]. Однако отсутствие эндоскопических изменений не подтверждает и не опровергает диагноз ГЭРБ.

Эзофагогастроуденоскопия, выполненная на фоне двух-четырёхнедельной отмены антисекреторных препаратов, позволяет точнее выявить изменения слизистой пищевода, возникающие вследствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса [37]. В этом случае, как предполагают авторы, эндоскопическая картина усугубляется, и часть эрозий, заживших на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), возвращаются. Протяженность эрозивных изменений до 1 см и распространение не более чем на одну складку в пищеводе не всегда свидетельствуют о ГЭРБ. Согласно международным рекомендациям, диагноз ГЭРБ считается достоверным при выявлении эрозивного эзофагита с протяженными или циркулярными эрозиями (стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации), пищевода Барретта или стриктуры пищевода [3]. Частота пищевода Барретта у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ точно не установлена. Тайваньские ученые показали, что в группе больных с неэрозивным эзофагитом частота внепище-



Диагностический алгоритм внепищеводной формы ГЭРБ (по [5])

водных симптомов выше, чем в группе с эрозивным эзофагитом степени C и D или с пищеводом Барретта [38]. К.С. Fletcher и соавт. выявили патологический ГЭР в нижней трети пищевода у 81% пациентов с внепищеводными проявлениями, в то время как эрозивный эзофагит и пищевод Барретта определяли у 18 и 0,8% пациентов с внепищеводными симптомами [39]. Ларингоскопия не является рутинным методом на приеме у отоларинголога, но ее проведение обязательно при подозрении на ГЭРБ. При этом оцениваются наличие слизи, состояние слизистых оболочек, голосовых связок, наличие образований [5]. Совокупность этих характеристик формирует так называемый RFS (reflux finding score), что можно перевести как «оценка признаков эзофаголарингеального рефлюкса» [40] (табл. 2). По данным авторов, у пациентов с ларингеальными проявлениями ГЭРБ этот индекс составляет больше 10. Кашель может возникать вследствие воздействия нескольких факторов, в том числе на фоне других заболеваний пищевода, поэтому диагностика ГЭРБ должна быть комплексной и включать дополнительные методы обследования, такие как эзофагоманометрия и суточный рН-импеданс-мониторинг. Эзофагоманометрия позволяет выявить нарушения двигательной функции пищевода, такие как пищевод Шелкунчика, ахалазия или неэффективная моторика, гипертензию нижнего пищеводного сфинктера [41]. В исследовании С. Almansa и соавт. показано, что в случае неэффективной моторики увеличивается индекс закисления в пищеводе (АЕТ) вследствие увеличения длительности нахождения кислого рефлюкса, а не увеличения их количества, также удлиняется время экспозиции не-кислых рефлюксов [42], то есть наблюдается нарушение клиренса пищевода. Высокая корреляция между

Таблица 2. Система оценки состояния гортани вследствие ГЭР (по [40])

Показатель	Балл	Значение
Воспаление в подглоточном пространстве	0	Нет
	2	Есть
Заращение желудочков	0	Нет
	1	Частичное
	2	Полное
Гиперемия	0	Нет
	2	Только черпаловидных хрящей
	4	Полное
Отек голосовых связок	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Полиповидное
Диффузное воспаление гортани	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Закрывает просвет
Гипертрофия задних комиссур	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Закрывает просвет
Гранулема	0	Нет
	2	Есть
Густая слизь внутри гортани	0	Нет
	2	Есть

тяжестью симптомов, определенной по индексу симптомов рефлюкса, и неэффективной моторикой пищевода свидетельствует об участии нарушения моторики пищевода в возникновении симптомов [43].

Существуют заболевания, при которых возникают вторичные дискинезии пищевода, проявляющиеся как симптомами рефлюкса, так и легочными симптомами. До 90% пациентов с системной склеродермией имеют поражение пищевода в виде его гипокинезии или полного отсутствия перистальтики, что ведет к снижению клиренса и сопровождается тяжелым рефлюкс-эзофагитом. Нередко нарушение работы пищевода сочетается с поражением легких и проявляется кашлем и одышкой. Аналогично кашель, обусловленный нарушением клиренса пищевода у больных с ахалазией, возникает вследствие аспирации пищеводного содержимого и может приводить к аспирационной пневмонии. Поэтому у этих групп пациентов план обследования должен предусматривать проведение манометрии пищевода. Кроме этого, манометрия пищевода необходима для определения уровня нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров, что позволяет правильно позиционировать датчики при проведении рефлюкс-мониторинга [39].

Диагностика внепищеводных проявлений является сложной задачей, потому что они могут быть следствием не только ГЭРБ, но и множества других заболеваний. Даже у пациентов с выявленной ГЭРБ бывает трудно установить, что именно ГЭРБ является причиной этих внепищеводных проявлений [5].

Поэтому для подтверждения внепищеводной формы ГЭРБ рекомендуется проведение рефлюкс-мониторинга. С этой целью используют два метода – суточный рН-мониторинг или суточный рН-импеданс-мониторинг [3]. Преимущество рН-импеданс-мониторинга стали очевидны в 2005 г., когда D. Sifrim и соавт. установили, что кашель может быть обусловлен не кислыми рефлюксами [44], и роль рН-метрии в диагностике отошла на второй план. С целью приблизить результаты суточной рН-метрии к результатам импеданс-мониторинга предложено сдвинуть верхнюю границу рефлюкса с 4 до 5 или даже до 6 и высчитать число рефлюксов при каждом рН менее 4, менее 5 и менее 5,5. Эти показатели объединены в индекс RYAN и высчитываются для верхней трети пищевода. Однако результаты наших исследований показали, что часть кислых рефлюксов, достигающих нижней трети глотки, становятся слабокислыми, поэтому могут быть неуловимы для рН-метрии [45].

Комбинация рН и импедансных датчиков значительно расширила возможности диагностики гастроэзофагального рефлюкса: удалось определить кислые и не-кислые рефлюксы, высоту распространения, клиренс пищевода, уровень базального импеданса слизистой пищевода. У пациентов с ЛФР отмечено снижение проксимальной базальной импедансной линии по сравнению с дистальной базальной импедансной линией, а также в сравнении с проксимальной частью пищевода у здоровых лиц [46]. Авторы предполагают, что снижение базальной импедансной линии об-

условлено длительным воздействием рефлюктата на слизистую оболочку и расширением межклеточного пространства, которое наблюдается у больных с ГЭРБ в нижней трети пищевода. Однако при морфологической оценке межклеточных пространств слизистой гортани у пациентов с подозрением на ларингофарингеальный рефлюкс и пациентов с типичной формой ГЭРБ не выявило достоверной разницы [47].

Стандартное расположение датчиков во время суточного рН-мониторинга рефлюкса – 5 см выше НПС. Пациентам с внепищеводными проявлениями целесообразно проводить рефлюкс-мониторинг в верхней части пищевода, а лучше – в глоточно-пищеводной области. Спорным моментом является уровень, на который необходимо установить измерительные электроды. Так, одни исследователи предлагали устанавливать их в верхней и нижней трети пищевода, другие – только в верхней трети пищевода, третьи – в нижней трети глотки. Решением проблемы стал бифуркационный зонд, состоящий из двух частей: длинной и короткой. Длинная часть имеет два импедансных канала и один рН-электрод, который располагается на 5 см выше НПС. Короткая часть располагается отдельно от длинной и имеет четыре импедансных электрода и один рН-электрод, который размещается на 0,5–1 см выше верхней границы ВПС. Исследование проведено у 46 здоровых лиц вне приема ИПП и на фоне 14-дневного приема эзомепразола [48]. В обоих случаях в нижней трети глотки не выявлено ни одного рефлюкса. В нижней трети пищевода количество рефлюксов составило в среднем 32 (95-й перцентиль 53) вне приема ИПП и 21 (95-й перцентиль 57) на фоне приема ИПП. Авторы обратили внимание, что число рефлюксов после 14-дневной терапии эзомепразолом достоверно снизилось ( $p=0,002$ ). Кроме того, в сравнительном исследовании комбинированной рН-импедансометрии и суточной рН-метрии DxRestech было установлено, что события, которые расцениваются по данным суточной рН-метрии как рефлюкс, определяются рН-импедансометрией как глоток [49, 50]. Этот факт доказывает нецелесообразность применения суточной рН-метрии у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Совместное использование комбинированной рН-импедансометрии и устройства Bilitec показало, что не-кислый рефлюкс не соответствует желчному рефлюксу, а желчный рефлюкс часто выявлялся совместно с кислым рефлюксом, то есть он не смешивается с ним и не превращается в не-кислый [51]. Эти данные необходимо учитывать у пациентов с пищеводом Барретта, так как в этой группе больных регистрируется значительно больше как кислых, так и слабокислых рефлюксов, а также больше проксимальных рефлюксов по сравнению со здоровыми лицами [52].

Пепсиновый тест (PEP-Test) – неинвазивный метод выявления последствий рефлюкса в верхние дыхательные пути. Пепсин секретруется слизистой оболочкой желудка и попадает с рефлюктатом в бронхи, а затем в альвеолы, где вызывает местное воспаление, активируя интерлейкиновую систему.

Пепсиновый тест – это полуколичественный метод определения пепсина в слюне при минимальном его количестве 16 нг/мл, основанный на иммунологической реакции антиген – антитело, где в качестве антигена используется жидкость, содержащая пепсин, а в качестве антитела – моноклональные антитела. Пациент собирает утреннюю порцию слюны или мокроты до приема пищи в количестве 30 мл, которая центрифугируется в течение пяти минут, а для реакции берется 80 мкл с поверхности центрифугата и наносится в специальную лунку на планшетке. Результат оценивается в течение нескольких минут [53].

Превышение концентрации пепсина в мокроте было выявлено у 70% больных ХОБЛ и 90% пациентов с бронхоэктатической болезнью, а повышение концентрации пепсина в конденсате выдыхаемого воздуха – у 60 и 70% пациентов соответственно, что является статистически достоверным по сравнению с контрольной группой [54]. В то же время суточный рН-мониторинг выявил патологический рефлюкс только у 50% больных с ХОБЛ и у 40% – с бронхоэктазами. Уровень пепсина в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с сочетанием ГЭРБ и бронхоэктазов составил в среднем 3,42 нг/мл, без ГЭРБ – 1,97 нг/мл. Концентрация пепсина в конденсате у больных с ХОБЛ и ГЭРБ – 2,95 нг/мл, без ГЭРБ – 0,96 нг/мл. Несмотря на разницу концентраций пепсина в обследуемых группах, статистически значимой корреляции между исследуемыми признаками выявлено не было. Кроме того, имеются ограничения, включая потенциальную перекрестную реактивность между подтипами пепсина А и С. Известно, что пепсиноген С вырабатывается не только в желудке, но и в альвеолярных клетках [55]. Следовательно, изучение концентраций пепсина и желчных кислот в бронхоальвеолярном лаваже при оценке легочных проявлений рефлюкса остается перспективным.

## Лечение ГЭРБ

Не менее сложной задачей является лечение больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Комплексный подход смежных специалистов, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов терапии обеспечивают высокую эффективность терапии, о чем свидетельствуют результаты исследования.

Общие рекомендации касаются снижения веса, уменьшения или отказа от табакокурения и приема алкоголя, исключение горизонтального положения в течение трех часов после приема пищи. Последняя рекомендация особенно важна для пациентов с ночным кашлем, ночными эпизодами апноэ или бронхоспазма. Исследование HUNT, проведенное в Норвегии у пациентов с избыточным весом, показало, что снижение индекса массы тела (ИМТ) на 3,5 кг/м<sup>2</sup> позволяет снизить количество симптомов в неделю на 40% [56]. То же исследование, проведенное у курильщиков, но с нормальным ИМТ, продемонстрировало что отказ от курения в течение десяти лет уменьшает симптомы ГЭРБ в 1,78 раза по сравнению с продолжающими курить. В группе бросивших курить пациентов с высоким ИМТ таких результатов получено не было.

Высокая эффективность эмпирической терапии ИПП показана у пациентов с типичными проявлениями ГЭРБ (изжога и/или регургитация). Однако при хроническом кашле, который связывают с рефлюксом, результаты исследований сомнительны [57]. Обычно для оценки эффективности терапии используют валидированные опросники, достоверные плацебо-контролируемые исследования эффективности лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ в литературе встречаются редко. Системный обзор клинических исследований показал, что из 64 исследований только 12 проведены с оценкой рН-импеданс-мониторинга или рН-мониторинга [58]. Авторы рекомендуют для оценки эффективности терапии использовать стандартизированные опросники, например RSI (снижение баллов более чем на 20% расценивается как положительный эффект). N.J. Shaheen и соавт. [59] не выявили статистически достоверного отличия в эффективности эмпирической терапии эзомепразолом 40 мг два раза в день и плацебо в течение трех месяцев у пациентов с хроническим кашлем. Не было отмечено улучшения ни по одному из опросников. С учетом отсутствия эндоскопических признаков повреждения слизистой пищевода более чем у половины пациентов объективных методов подтверждения эффективности не проводилось.

Алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, предложенный Американской коллегией гастроэнтерологов, основывается на наличии или отсутствии типичных симптомов. В группе с сочетанием типичных и внепищеводных симптомов эмпирическая терапия более эффективна. В этой группе возможно применение ИПП два раза в день в течение 8–12 недель перед дополнительным тестированием.

Эмпирическая терапия ИПП в течение 12 недель позволила улучшить показатели спирометрии у 2/3 больных бронхиальной астмой. Метаанализ показал улучшение пиковой объемной скорости выдоха (PEF1) у пациентов с бронхиальной астмой как с ГЭРБ, так и без ГЭРБ, однако клинического улучшения симптомов не отмечено. Более поздний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не выявил достоверного улучшения PEF1 и объема форсированного выдоха за 1 секунду, а также клинического улучшения и количества обострений астмы на фоне приема различных ИПП и плацебо [60].

В связи с такими противоречивыми данными до сих пор не существует консенсуса по лечению внепищеводных проявлений ГЭРБ. ИПП остаются препаратами выбора для лечения ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и изжогой [3]. При неэффективности стандартной дозы ИПП можно повысить дозу в два раза или заменить его на другой. Однако каждые последующие замены ИПП сопровождаются снижением эффективности, несмотря на адекватные дозы препарата [1].

Рефрактерность к ИПП – это состояние, когда не отмечается какого-либо положительного клинического или инструментального ответа на прием адекватных доз антисекреторных препаратов. Доля пациентов, не отвечающих на прием стандартных доз ИПП, с вне-

пищеводными проявлениями значительно выше, чем с типичными симптомами. Так, в нерандомизированных не плацебо-контролируемых исследованиях эффективность восьминедельной терапии ИПП у пациентов с хроническим кашлем составляла 43,5% [61]. При этом эффективность терапии оценивалась только субъективно по изменениям шкалы Фисмана. Среди пациентов, ответивших на терапию, у 46% до лечения был высокий процент времени с рН ниже 4 в пищеводе (АЕТ), а у пациентов, не ответивших на терапию, высокий АЕТ был у 17%. Также авторы отметили преобладание слабых кислотных рефлюксов у пациентов, не ответивших на лечение. Авторы вычислили предикторы эффективности приема ИПП: низкая базальная линия импеданса в верхней трети пищевода (менее 1950 кОм) и/или высокий АЕТ [61].

N. Agrawal и соавт. изучали эффективность 8- и 12-недельной терапии омепразолом у пациентов с подозрением на ларингофарингеальный рефлюкс. Критерием эффективности было снижение на 50% по шкале рефлюкс-симптома. 50% пациентов ответили на такую терапию, при этом статистически достоверной разницы в эндоскопической картине ларингита как у больных с положительным эффектом, так и у больных, не ответивших на терапию, получено не было [62]. С. Dulery и соавт. не удалось обнаружить критерии, отвечающие за рефрактерность к антисекреторным препаратам, у пациентов с симптомами ЛФР, рефрактерными к ИПП [63].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности терапии пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом показал незначительное преимущество терапии ИПП перед плацебо в клиническом улучшении, но не выявил достоверного улучшения по данным ларингоскопии [64]. Увеличение продолжительности терапии более 12 недель не приводило к значительным положительным сдвигам показателей спирометрии, частоты обострений БА [60], несмотря на то, что в нескольких нерандомизированных не плацебо-контролируемых исследованиях 12-месячный прием лансопризола привел к уменьшению внепищеводных симптомов ГЭР и к снижению концентрации воспалительных цитокинов [65, 66].

Использование комбинации прокинетиков и ИПП улучшает качество жизни, но не влияет на заживление эрозивного эзофагита и купирование как типичных, так и внепищеводных симптомов [67]. Однако добавление прокинетиков к терапии пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, не отвечающих на двойную дозу ИПП, дает значительные преимущества. Кроме того, в качестве дополнения к ИПП рассматривается баклофен – агонист гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), способствующий снижению числа транзиторных расслаблений НПС и уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов. У 53–56% пациентов с хроническим кашлем удалось купировать симптомы с помощью терапии ИПП и баклофеном в дозе 10–20 мг три-четыре раза в день в течение одного месяца [68, 69].

## Хирургическое лечение

Эффективность хирургического лечения ГЭРБ определяется наличием пищеводных или внепищеводных проявлений ГЭРБ. Так, согласно ретроспективному когортному исследованию J.T. Krill и соавт., у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ эффективность хирургического лечения ниже в сравнении с группой пациентов с типичными симптомами. Также отмечается более вероятный рецидив симптомов после оперативного лечения у пациентов с внепищеводными проявлениями и плохим ответом на терапию ИПП [70]. По данным J. Swoger и соавт., пациентам, у которых отмечалось неполное купирование внепищеводных симптомов на фоне приема ИПП, была предложена антирефлюксная операция. Через год после оперативного лечения отмечалось улучшение симптоматики в 10% случаев [71]. S.J. Sontag и соавт. по результатам рандомизированного клинического исследования пациентов с ГЭРБ и бронхиальной астмой показали, что после лапароскопической фундопликации по Ниссену происходит уменьшение симптомов бронхиальной астмы в сравнении с пациентами, получающими медикаментозную терапию [72]. Напротив, по результатам систематического обзора и метаанализа F. Tustumi и соавт., у пациентов после антирефлюксной хирургии отмечалось купирование кашля в 83,4%, исчезновение симптомов бронхиальной астмы – в 58,9% случаев [73]. Сравнительное исследование результатов антирефлюксной хирургии у пациентов, не ответивших на терапию ИПП, но имевших симптомы внепищеводной формы ГЭРБ, не продемонстрировало достоверной разницы между теми, кому проводили процедуру Stretta и фундопликацию по Toupet [74].

## Заболевания легких, тесно взаимосвязанные с гастроэзофагеальным рефлюксом

### Муковисцидоз

ГЭРБ – достаточно распространенная патология среди пациентов с муковисцидозом (МВ) [75]. В анализе мокроты больных МВ желчные кислоты были обнаружены в 56% случаев, что коррелировало с более тяжелым нарушением функции легких и большей потребностью в антибактериальной терапии [76]. В то же время типичные симптомы ГЭРБ, такие как изжога или регургитация, отмечались только у 36,8% пациентов с МВ [77]. Механизмы взаимосвязи ГЭРБ и МВ неизвестны. Предполагается, что гастроэзофагеальный рефлюкс может ухудшать респираторные симптомы вследствие увеличения инфицирования, микроаспирации желудочным содержимым в дыхательные пути, вызывающих развитие воспаления и бронхоспазма. Однако некоторые клинические проявления муковисцидоза могут также способствовать развитию ГЭРБ, в том числе замедленное опорожнение желудка, диета с высоким содержанием жиров, частые физиотерапевтические процедуры грудной клетки и постуральные дренажи [73, 77]. Препараты для снижения кислотности желудка (ИПП и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов) назначаются больным с МВ в 46,6

и 17,9% случаев соответственно. Однако их эффективность остается сомнительной. С одной стороны, выявление патологического рефлюкса у пациентов перед трансплантацией по поводу МВ [78] оправдывает прием ИПП, с другой – несколько ретроспективных исследований показали увеличение легочных обострений или снижение функции легких у пациенты с МВ, получавших постоянную терапию ИПП [79, 80].

#### Интерстициальный легочный фиброз и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс

ИЛФ является прогрессирующим заболеванием со средней медианой выживаемости три – пять лет после установки диагноза [81], единственным методом лечения которого является трансплантация легких. С учетом многофакторности заболевания Монреальский консенсус относит ИЛФ к группе, где проявления болезни не так очевидно связаны с ГЭРБ. Однако в литературе все чаще появляются статьи, демонстрирующие высокую частоту встречаемости ИЛФ. Распространенность ГЭРБ выше у пациентов с ИЛФ по сравнению с БА [82], ХОБЛ [83] и здоровыми лицами. Метаанализ, проведенный A.S. Lee и соавт., показал, что у 65 больных с ИЛФ в 87% выявлялся патологический рефлюкс по данным рН-мониторинга [81]. Предположено, что ГЭРБ способствует развитию ИЛФ посредством «тихой» аспирации или «микроаспирации» рефлюктата в ДП. Это, в свою очередь, вызывает повреждение, запускает каскад воспаления, включающего воспалительную реакцию, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и разрушение легочной ткани и в итоге приводит к фиброзным изменениям в легких. Прежде с использованием моделей животных показано, что кислота, желчь и пепсин могут вызывать воспалительную реакцию, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и разрушение легочной ткани. Обнаружение желчи, пепсина в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ИЛФ явилось дополнительным доказательством взаимосвязи между ГЭРБ и ИЛФ [84, 85]. Несмотря на это, трудно подтвердить наличие этиологической роли ГЭРБ в патогенезе ИЛФ, так как легочный фиброз возникает вследствие множества факторов, а также вследствие взаимного влияния этих двух заболеваний друг на друга.

Отсутствие типичных симптомов ГЭРБ (изжога и регургитация) у больных ИЛФ свидетельствует о необходимости применения наиболее точных методов диагностики, подтверждающих аспирацию желудочного содержимого в органы дыхания. В метаанализе, который включал восемь исследований, антисекреторная терапия ассоциировалась со снижением летальности, связанной с ИЛФ, но не от всех причин [86]. В то же время легочные инфекции чаще наблюдались среди больных с форсированной жизненной емкостью легких < 70% и приемом кислотоподавляющих препаратов. Следовательно, назначение антисекреторной терапии в лечении ИЛФ остается дискуссионным. Тем не менее в некоторых национальных рекомендациях присутствует опция назначения ИПП больным с ИЛФ [87].

#### Заключение

Диагностика и лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ должны проводиться совместными усилиями смежных специалистов: гастроэнтеролога, пульмонолога, отоларинголога. Распространенность внепищеводной формы заболевания недооценивается в силу отсутствия типичных симптомов и выявляемых при эндоскопии повреждений слизистой пищевода. Для установления диагноза необходимы дополнительные методы, позволяющие регистрировать ГЭР, из которых наиболее достоверными является суточный рН-импеданс-мониторинг. Неинвазивный метод диагностики – пепсиновый тест может быть использован в рутинной амбулаторной практике, однако его отрицательный результат не позволяет отвергнуть ГЭРБ. Лечение ГЭРБ необходимо начинать с изменения образа жизни, в том числе снижения веса. При назначении медикаментозной терапии препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы в адекватной дозе, предпочтительно разделенной на два приема, как минимум 12 недель. С учетом низкой эффективности антирефлюксных операций необходимо проводить строгий отбор пациентов для оперативного лечения. Муковисцидоз и интерстициальный фиброз легких тесно взаимосвязаны с патологическим ГЭР, поэтому заслуживают внимания гастроэнтерологов. ☉

#### Литература

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011; 83 (1): 45–50.
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 48–56.
3. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67 (7): 1351–1362.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 70–97.
5. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117 (1): 27–56.
6. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2018; 153 (1): 196–209.

7. Drug V.L., Antoniu S., Oana B.B., et al. Romanian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD-induced Respiratory Manifestations. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2022; 31 (1): 119–142.
8. El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997; 113: 755–760.
9. Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastroesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 176–191.
10. Majid A., Kheir F., Alape D., et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in patients with excessive central airway collapse. *Chest.* 2019; 155: 540–545.
11. Knoblich R. Pulmonary granulomatosis caused by vegetable particles. So-called lentil pulse pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 380–389.
12. Gill D.G., Ritchie G.J. Lentil pulmonary granulomatosis. *Med. J. Aust.* 1974; 1: 836–838.
13. Schoeman M.N., Tippet M.D., Akkermans L.M., et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology.* 1995; 108: 83–91.
14. Dent J., Holloway R.H., Toouli J., et al. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut.* 1988; 29: 1020–1028.
15. Moote D.W., Lloyd D.A., McCourtie D.R., et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 619–623.
16. Zerbib F., Guisset O., Lamouliatte H., et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1206–1211.
17. Crowell M.D., Zayat E.N., Lacy B.E., et al. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest.* 2001; 120 (4): 1184–1189.
18. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs.* 2013; 73: 1281–1295.
19. Mansfield L.E., Hameister H.H., Spaulding H.S., et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann. Allergy.* 1981; 47: 431–434.
20. Schan C.A., Harding S.M., Haile J.M., et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest.* 1994; 106: 731–737.
21. Stein M.R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am. J. Med.* 2003; 115 (3A): 55S–59S.
22. Marik P.E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 665–671.
23. Knight P.R., Rutter T., Tait A.R., et al. Pathogenesis of gastric particulate lung injury: a comparison and interaction with acidic pneumonitis. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 754–760.
24. Perng D., Chang K., Su K., et al. Exposure of airway epithelium to bile acids associated with gastroesophageal reflux symptoms. *Chest.* 2007; 132: 1548–1556.
25. Krein P.M., Winston B.W. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor- $\beta$  in fibrotic lung disease. *Chest.* 2002; 122 (6): 289S–293S.
26. Miyagawa-Hayashino A., Wain J.C., Mark E.J. Lung transplant biopsy specimens with bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to aspiration. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 223–226.
27. Posner S., Zheng J., Wood R.K., et al. Gastroesophageal reflux symptoms are not sufficient to guide esophageal function testing in lung transplant candidates. *Dis. Esophagus.* 2018; 31: 1–7.
28. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Calvo Henriquez C., et al. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: a systematic review. *PLoS One.* 2020; 15 (8): e0237581.
29. Mosli M., Alkhatlan B., Abumohssin A., et al. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018; 24 (4): 236–241.
30. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007; 56 (12): 1654–1664.
31. Shirai T., Mikamo M., Tsuchiya T., et al. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol. Int.* 2015; 64 (1): 79–83.
32. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900–1920.
33. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J. Voice.* 2002; 16 (2): 274–277.
34. Abraham Z.S., Kahinga A.A. Utility of reflux finding score and reflux symptom index in diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2022; 7 (3): 785–789.
35. Fisman E.Z., Shapira I., Motro M., et al. The combined cough frequency/severity scoring: a new approach to cough evaluation in clinical settings. *J. Med.* 2001; 32 (3–4): 181–187.
36. Lei W.Y., Yu H.C., Wen S.H., et al. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47 (1): 24–29.
37. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA.* 2016; 315 (19): 2104–2112.
38. Kao S.S., Chen W.C., Hsu P.I., et al. The Frequencies of gastroesophageal and extragastroesophageal symptoms in patients with mild erosive esophagitis, severe erosive esophagitis, and Barrett's esophagus in Taiwan. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 480325.



39. Fletcher K.C., Goutte M., Slaughter J.C., et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*. 2011; 121 (12): 2561–2565.
40. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111 (8): 1313–1317.
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (3): 61–88.
42. Almansa C., Smith J.A., Morris J., et al. Weak peristalsis with large breaks in chronic cough: association with poor esophageal clearance. *Neurogastroenterol. Motil*. 2015; 27 (3): 431–442.
43. Borges L.F., Salgado S., Hathorn K.E., et al. Failed swallows on high-resolution manometry independently correlates with severity of LPR symptoms. *J. Voice*. 2022; 36 (6): 832–837.
44. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K., et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005; 54 (4): 449–454.
45. Валитова Э.Р., Березина О.И., Чеботарева М.В., Бордин Д.С. Значение суточной pH-импедансометрии в диагностике ларингофарингеальных рефлюксов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 5 (32): 4.
46. Sakin Y.S., Vardar R., Sezgin B., et al. The diagnostic value of 24-hour ambulatory intraesophageal pH-impedance in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms comparable with typical symptoms. *United European Gastroenterol. J*. 2017; 5 (5): 632–640.
47. Vaezi M.F., Slaughter J.C., Smith B.S., et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at baseline and post-lansoprazole therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010; 32 (7): 916–924.
48. Zerbib F., Roman S., Bruley Des Varannes S., et al. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 11 (4): 366–372.
49. Becker V., Graf S., Schlag C., et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J. Gastrointest. Surg*. 2012; 16 (6): 1096–1101.
50. Desjardin M., Roman S., des Varannes S.B., et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring. *United European Gastroenterol. J*. 2013; 1 (6): 438–444.
51. Pace F., Sangaletti O., Pallotta S., et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand. J. Gastroenterol*. 2007; 42 (9): 1031–1039.
52. Savarino E., Zentilin P., Frazzoni M., et al. Characteristics of gastro-oesophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil*. 2010; 22 (10): 1061–e280.
53. De Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., et al. Esophageal testing: what we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2016; 7 (1): 72–85.
54. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., et al. Exhaled breath condensate pepsin: potential noninvasive test for gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis. *Respir. Care*. 2015; 60 (2): 244–250.
55. Bohman J.K., Kor D.J., Kashyap R., et al. Airway pepsin levels in otherwise healthy surgical patients receiving general anesthesia with endotracheal intubation. *Chest*. 2013; 143: 1407–1413.
56. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 376–382.
57. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 150 (6): 1341–1360.
58. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *World J. Clin. Cases*. 2019; 7 (19): 2995–3011.
59. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D., et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33 (2): 225–234.
60. Zheng Z., Luo Y., Li J., Gao J. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11 (8): e043860.
61. Ribolsi M., Savarino E., De Bortoli N., et al. Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014; 40 (8): 966–973.
62. Agrawal N., Yadlapati R., Shabeeb N., et al. Relationship between extralaryngeal endoscopic findings, proton pump inhibitor (PPI) response, and pH measures in suspected laryngopharyngeal reflux. *Dis. Esophagus*. 2019; 32 (4): doy072.
63. Dulery C., Lehot A., Roman S., et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Neurogastroenterol. Motil*. 2017; 29 (1).
64. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2016; 273 (11): 3795–3801.
65. Sasaki T., Nakayama K., Yasuda H., Yamaya M. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2011; 5 (2): 91–103.
66. Xiong W., Zhang Q.S., Zhao W., et al. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Exp. Pathol*. 2016; 97 (2): 107–113.
67. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2412–2419.
68. Zhu Y., Xu X., Zhang M., et al. Pressure and length of the lower esophageal sphincter as predictive indicators of therapeutic efficacy of baclofen for refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *Respir. Med*. 2021; 183: 106439.

69. Xu X.H., Yang Z.M., Chen Q., et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (27): 4386–4392.
70. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T., et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15 (5): 675–681.
71. Swoger J., Ponsky J., Hicks D.M., et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (4): 433–441.
72. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S., et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (5): 987–999.
73. Tustumi F., Bernardo W.M., Mariano da Rocha J.B., et al. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Surg.* 2021; 44: 2–10.
74. Yan C., Liang W.T., Wang Z.G., et al. Comparison of Stretta procedure and Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (45): 12882–2887.
75. Button B.M., Roberts S., Kotsimbos T.C., et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1522–1529.
76. Pauwels A., Decraene A., Blondeau K., et al. Bile acids in sputum and increased airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2012; 141: 1568–1574.
77. Pauwels A., Blondeau K., Mertens V., et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 799–807.
78. Mendez B.M., Davis C.S., Weber C., et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am. J. Surg.* 2012; 204: e21–26.
79. McCrory B.E., Harper H.N., McPhail G.L. Use and incidence of adverse effects of proton pump inhibitors in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2018; 38 (7): 725–729.
80. Ayoub F., Lascano J., Morelli G. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterol. Res.* 2017; 10: 288–293.
81. Lee A.S., Mira-Avendano L., Ryu J.H., Daniels C.E. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need. *Respir. Med.* 2014; 108: 955–967.
82. Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S., et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 136–142.
83. Gavini S., Finn R.T., Lo W.K., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is associated with increased impedance measures of reflux compared to non-fibrotic disease among pre-lung transplant patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27: 1326–1332.
84. Fisichella P.M., Davis C.S., Lundberg P.W., et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011; 150: 598–606.
85. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J., et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 352–358.
86. Fidler L., Sitzler N., Shapera S., Shah P.S. Treatment of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2018; 153 (6): 1405–1415.
87. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.

### Upper Respiratory Tract Diseases as Extra Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Current State of the Problem

E.R. Valitova, PhD<sup>1</sup>, G.E. Baimakanova, PhD<sup>1</sup>, M.V. Chebotareva<sup>1,2</sup>, O.I. Berezina, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,3,4\*</sup>

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

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

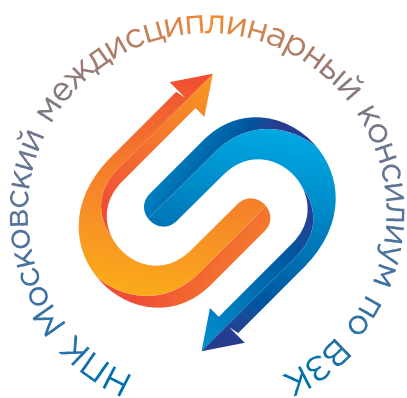
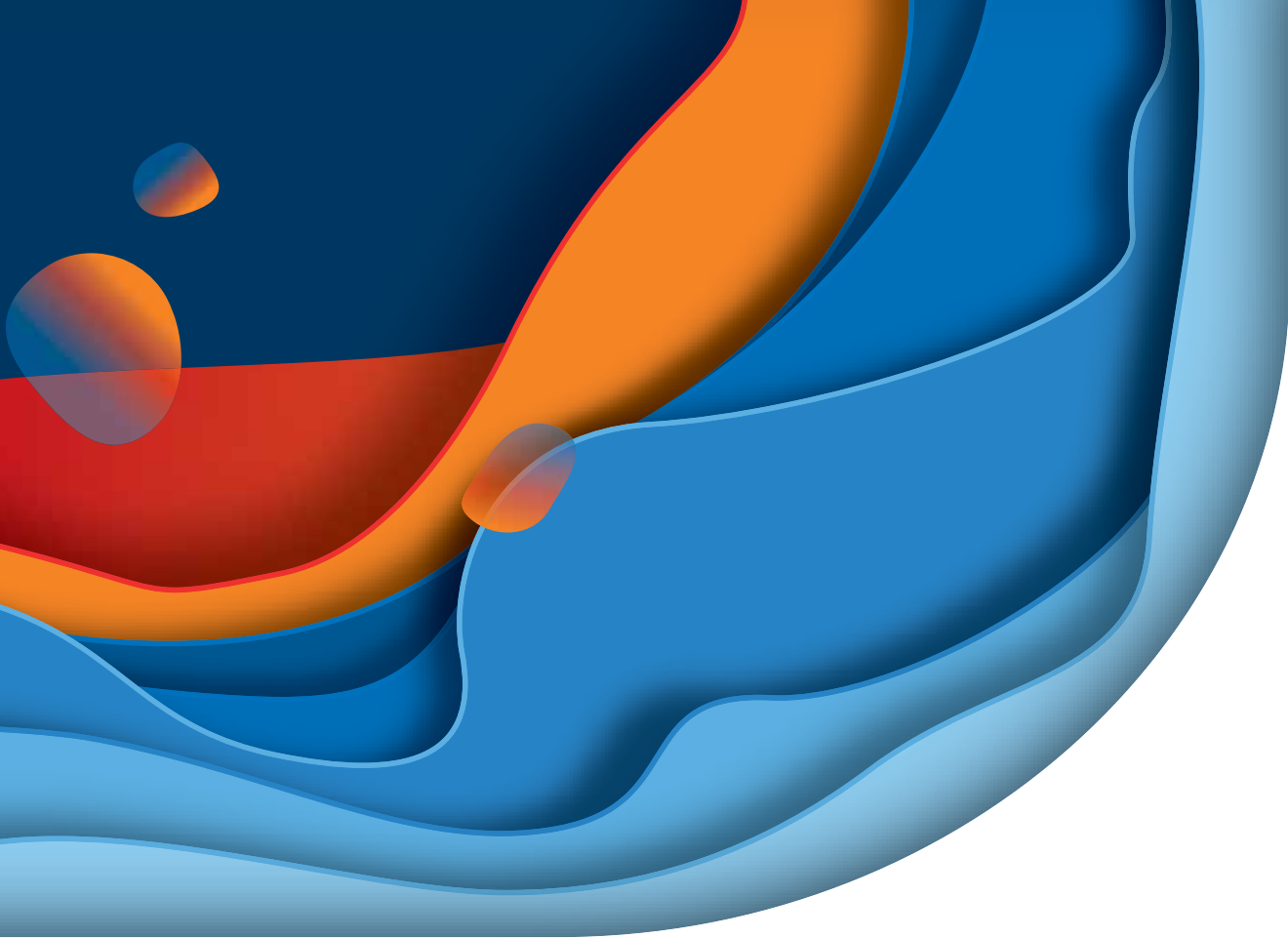
<sup>3</sup> Tver State Medical University

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Elen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

*Bronchial asthma, chronic cough, laryngitis, erosion of tooth enamel are attributed to extra esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD). This form of GERD is characterized by the difficulty of establishing the diagnosis and high frequency of ineffective therapy. The article describes the main endoscopic signs of damage to the esophagus and larynx, presents normal pH-impedance reflux monitoring and criteria for pathological reflux into the esophagus and the lower third of the pharynx, as well as the possibilities of additional diagnostic methods – esophageal manometry and pepsin test. Treatment of patients with extra esophageal manifestations of GERD is a difficult task; the results of randomized placebo-controlled studies are contradictory. At the same time, empirical therapy is most effective in patients whose extra esophageal symptoms are combined with typical ones.*

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, extra esophageal manifestations, diagnosis, treatment



Научно-практическая конференция

МОСКОВСКИЙ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ ПО  
**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ**  
**ЗАБОЛЕВАНИЯМ**  
**КИШЕЧНИКА**

**26** 2023  
октября ●

Смешанный формат: очно + онлайн  
**МОСКВА, НОВЫЙ АРБАТ, 36**

Сайт трансляции:  
<https://umedp.ru/mvzk1>





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

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>4</sup> Научно-  
исследовательский  
институт организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения города  
Москвы

# Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, Л.Х. Индейкина, к.м.н.<sup>1, 4</sup>, Е.В. Винницкая,  
д.м.н.<sup>1</sup>, М.А. Данилов, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Винницкая Е.В. и др. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 42–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49

Лактулоза – дисахарид, полученный из молочного сахара лактозы с использованием  $\beta$ -галактозидазы или эпимеразы и состоящий из фруктозы и галактозы. Первое упоминание о лактулозе датируется 1929 г., однако клинический интерес к этому препарату появился значительно позже. В 1957 г. F. Petuely обнаружил, что применение лактулозы увеличивало количество фекальных бактерий рода *Bifidobacterium* у младенцев. Описаны особенности препарата, механизм действия которого позволяет воспроизвести как слабительный, так и пребиотический эффекты. С восстановлением микробиоценоза кишечника связано улучшение течения заболеваний (запор, печеночная энцефалопатия) и качества жизни пациентов. Благодаря возможности использования в разных возрастных периодах, особенно у чувствительных категорий – детей, беременных и пожилых пациентов, а также длительности и безопасности применения лактулоза имеет преимущества в сравнении с другими препаратами. Рассмотрены отраженные в клинических рекомендациях принципы использования лактулозы у пациентов с хроническими функциональными запорами и заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** лактулоза, осмотическое слабительное средство, запоры, печеночная энцефалопатия, пребиотик

## Введение

Лактулоза – дисахарид, полученный из лактозы с использованием  $\beta$ -галактозидазы или эпимеразы и состоящий из фруктозы и галактозы. Ввиду того что лактулоза плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, она поступает в толстую кишку в практически неизменном виде и затем ферментируется кишечной микробиотой. Вследствие этого достигается эффект увеличения количества каловых масс и их смягчения, поэтому лактулоза активно применяется в качестве слабительного средства [1].

Однако применение лактулозы не ограничивается слабительным действием. В частности, препарат широко используется в ведении пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ), связанной с накоплением азотсодержащих продуктов в системном кровотоке [2]. Образование молочной кислоты и небольшого количества уксусной и муравьиной кислот в кишечнике способствует образованию летучих метаболитов жирных кис-

лот, что приводит к снижению проницаемости кишечной мембраны [3]. В результате аммиак диффундирует в кислую среду толстой кишки и ионизируется до аммония. Важную роль в патогенезе ПЭ играет кишечная микробиота, которую способна модифицировать лактулоза, оказывающая пребиотический эффект [1]. Благодаря своим пребиотическим свойствам лактулоза способна оказывать благоприятное воздействие на уровень глюкозы натощак и после приема пищи, уровни маркеров воспаления, а также улучшать чувствительность к инсулину и показатели липидного профиля у пациентов с предиабетом [4].

Лактулоза также может применяться в ведении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Так, препарат подавлял тубулоинтерстициальный фиброз в крысиной модели заболевания почек [5], а прием 30 мл сиропа лактулозы трижды в день в течение восьми недель замедлял прогрессирование ХБП вследствие подавления выработки уремического токсина [5, 6].



### Эффекты применения лактулозы

Все это позволяет рассматривать лактулозу как препарат многоцелевого применения, оказывающий положительное влияние как на здоровье желудочно-кишечного тракта, так и на системный метаболизм.

### Из истории препарата

Впервые лактулоза была описана в 1929 г. Е. Montgomery и С. Hudson [7], однако клинический интерес к ней появился значительно позже, когда в 1957 г. F. Petuely обнаружил, что применение лактулозы увеличивало количество фекальных бактерий рода *Bifidobacterium* у младенцев. Было установлено, что при вскармливании младенца детскими смесями или молоком с добавлением 2%-ной лактулозы содержание *Bifidobacterium* в фекальной микрофлоре составляло 90% от нормы. Ввиду этого эффекта лактулоза была охарактеризована как бифидогенный фактор [8, 9]. Впоследствии было предложено использовать лактулозу в качестве препарата для лечения запоров [10]. В клинической практике лактулоза была впервые использована в 1966 г. [11]. В Японии лактулоза включена в особый список, состоящий из 12 ингредиентов пищевых продуктов, укрепляющих здоровье нации. В современной клинической практике лактулоза применяется как слабительное средство для симптоматического лечения запоров у детей и взрослых, а также как дезинтоксикационное средство для лечения ПЭ у взрослых, однако препарат обладает и многими другими эффектами (рисунок) [12–14]. Так, низкие дозы лактулозы можно использовать в качестве пребиотика для стимуляции роста бактерий-мутуалистов (тесные взаимовыгодные отношения между бактериями и человеком) в кишечнике, тогда как средние и высокие дозы

препарата используют для лечения запоров и ПЭ соответственно [12, 15].

Пребиотики, подобные лактулозе, представляют собой субстраты, избирательно используемые микроорганизмами, а также стимулирующие рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстой кишке [16–18]. В целом способность лактулозы стимулировать рост бактерий-мутуалистов известна уже более 60 лет [7, 9].

### Эффекты применения лактулозы

Лечебные эффекты лактулозы обусловлены ее воздействием на кишечник, прежде всего изменением микрофлоры толстой кишки [9]. В тонкой кишке человека отсутствует фермент, необходимый для расщепления дисахарида лактулозы на составляющие ее моносахариды, таким образом, лактулоза достигает толстой кишки практически в неизменном виде. При попадании в толстую кишку лактулоза избирательно метаболизируется резидентной микрофлорой толстой кишки [15], в результате чего образуются короткоцепочечные жирные кислоты, кишечные газы (водород, углекислый газ и метан), что в итоге приводит к увеличению бактериальной массы [12, 15, 19]. Лактулоза как пребиотическое вещество усиливает рост полезных бактерий, таких как бифидобактерии и лактобактерии, что обеспечивает возможность подавления роста потенциально патогенных бактерий, таких как *Clostridium* и *Escherichia coli*. Соотношение продуцируемых жирных кислот определяется составом микрофлоры хозяина, а также типом и количеством ферментируемого субстрата, pH и факторами, влияющими на абсорбцию короткоцепочечных жирных кислот [20].

Ацетат, пропионат и бутират представляют собой основные короткоцепочечные жирные кислоты, обнаруженные в толстой кишке человека [19]. Ацетат при этом является основной жирной кислотой, получаемой путем ферментации лактулозы [21, 22]. Хотя ни бифидобактерии, ни лактобациллы не производят бутират напрямую при ферментации лактулозы, между кишечной микробиотой происходит перекрестное взаимодействие с образованием бутирата. Различные бифидобактерии и лактобациллы продуцируют ацетат и лактат, которые затем трансформируются в бутират под действием других представителей микробиоты кишечника [23–25].

Жирные кислоты всасываются в толстой кишке, где они действуют как субстрат [20] и представляют собой основной поток углерода из рациона через микробиом к хозяину [26, 27], при этом бутират является предпочтительным источником энергии для колоноцитов [28, 29]. Помимо того что жирные кислоты являются источником энергии для клеток толстой кишки, они также принимают участие в регулировании иммунного ответа, метаболизме и барьерной функции кишечника [30].

Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот вследствие ферментации лактулозы приводит к снижению pH толстой кишки [19]. Снижение pH кишечника до уровня ниже того, при котором патогены могут эффективно конкурировать, может помочь поддерживать гомеостаз кишечника и предотвратить инфекцию [31]. Кислая среда также увеличивает растворимость минералов, таких как соли кальция и магния [13, 14, 32]. Использование же лактулозы в качестве средства детоксикации при ПЭ в основном связано с ее способностью изменять микробиоту кишечника вследствие снижения выработки и абсорбции аммиака [19]. В условиях сниженного pH аммиак крови диффундирует в толстую кишку, а затем ионизируется до аммония и/или включается в микробную биомассу и выводится с фекалиями [12, 33]. Также считается, что подавление колонизации патогенов происходит из-за пролиферации бактерий-мутуалистов и последующего конкурентного эффекта [31]. Рост резидентных микробных популяций в толстой кишке приводит к увеличению бактериальной массы, а более высокая фекальная бактериальная биомасса связана с более коротким временем кишечного транзита [34]. Большой объем стула способствует перистальтике кишечника, ускоряя прохождение стула через толстую кишку [12]. Увеличение объема стула также может быть достигнуто из-за более высокого содержания воды в фекалиях: метаболизм лактулозы повышает осмолярность содержимого кишечника [35], что увеличивает объем воды в просвете кишки [12].

В то же время эффекты лактулозы, по всей видимости, дозозависимы. Так, препарат может действовать как пребиотик, слабительное или дезинтоксикационное средство в зависимости от дозы: низкие дозы (~15 мл/сут или ~10 г/сут для взрослых) вызывают пребиотический эффект и усиливают всасывание кальция и магния; средние дозы (~30–45 мл/сут или ~20–40 г/сут) используются при запорах, так как они обладают слабительным эффектом; высокие же дозы (> 90 мл/сут или > 60 г/сут) оказывают дезинтоксикационное действие и использу-

ются при ПЭ [9, 12]. Сопутствующие пребиотические и слабительные эффекты высоких доз лактулозы были продемонстрированы у пациентов с хроническими идиопатическими запорами [36].

### Применение лактулозы при запорах

Клиническая эффективность и безопасность лактулозы при лечении запоров была установлена в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в течение последних десятилетий. В первой публикации, датируемой 1968 г., представлены результаты двойного слепого исследования с участием пожилых пациентов: лактулоза в дозах 5–20 г/сут превосходила плацебо в виде сиропа глюкозы в отношении частоты дефекации у пациентов с запорами [37]. В другом исследовании лактулоза в дозах 7,5–20 г/сут повышала количество дефекаций и уменьшала выраженность желудочно-кишечных симптомов, таких как спазмы, схваткообразные боли, метеоризм, тенезмы и вздутие живота, у пожилых пациентов с запорами [38].

В рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с участием пациентов с хроническими идиопатическими запорами, в котором участники получали лактулозу или полиэтиленгликоль-4000, были показаны сравнимые клиническая эффективность и переносимость для обоих видов лечения [36]. При этом в группе лактулозы наблюдали увеличение популяции числа фекальных бифидобактерий ( $p=0,04$ ) и активность бета-галактозидазы ( $p < 0,001$ ) с первого по 28-й дни, тогда как в группе полиэтиленгликоля (ПЭГ) отмечено снижение общего количества короткоцепочечных жирных кислот ( $p=0,02$ ), бутирата ( $p=0,04$ ), ацетата ( $p=0,02$ ) и фекальной бактериальной массы ( $p=0,001$ ).

Отмечено, что лактулоза обладает свойствами пребиотика [39]: пероральный прием лактулозы способствовал увеличению разнообразия бифидобактерий в толстой кишке у здоровых добровольцев. Аналогичные результаты были показаны в отношении фекальной микрофлоры у пациентов с ХБП [6]. Это свойство позволяет рассматривать лактулозу в качестве препарата с множественным действием. Лактулозу можно принимать длительно, без привыкания, что особенно важно для коморбидных пациентов, не имеющих возможности нивелировать основное заболевание и терапии.

Доказано, что лактулоза улучшает показатели кишечного транзита. Небольшая доза лактулозы – 10 г/сут (раствора или кристаллической лактулозы) – предотвращала замедление пассажа содержимого по толстой кишке и развитие запора у госпитализированных пациентов (пациенты с нормальным опорожнением кишечника, госпитализированные в связи с заболеваниями, не сопровождающимися запором или диареей), не вызывая при этом нежелательных симптомов [40]. В двух других исследованиях сравнивали эффекты лактулозы и ПЭГ, а также время прохождения через толстую кишку у здоровых добровольцев. В одном из исследований применение высоких доз лактулозы (67 или 134 г/сут) приводило к дозозависимому ускорению транзита как в проксимальном, так и в дистальном отделах толстой кишки [41]. В другой работе применение оригинальной

лактолозы в дозе 10 г два раза в день в течение пяти дней значимо ускоряло опорожнение восходящей ободочной кишки по сравнению с ПЭГ 4000 (макрогол) [42]. При этом отмечалось, что в конце исследования 50,18% радиоактивного вещества покинуло восходящую кишку у пациентов, проходивших лечение лактулозой, по сравнению с 35,18% в группе ПЭГ ( $p < 0,05$ ). Среднее число дефекаций в течение последних трех дней лечения для лактулозы и ПЭГ составило  $1,40 \pm 0,12$  и  $1,30 \pm 0,18$  в день соответственно ( $p = 0,75$ ). Этот результат подтверждает дополнительный стимулирующий эффект толстокишечной ферментации лактулозы.

Одно из последних многоцентровых исследований с участием 250 пациентов с хроническими запорами, которые принимали 26 или 39 г/сут кристаллической лактулозы в течение двух недель, показало дозозависимое увеличение частоты спонтанной дефекации по сравнению с плацебо. Кроме того, отмечалось улучшение показателей консистенции стула, тяжести запора, а также отсутствие нежелательных явлений [43].

Положительное влияние лактулозы на характер стула отмечается и у педиатрических пациентов. В исследованиях было показано, что у детей с хроническими запорами лактулоза позволяет улучшить состояние моторной функции кишечника [43–46] в виде нормализации частоты и консистенции стула через шесть недель применения [46].

Еще одним преимуществом лактулозы перед ПЭГ является отсутствие лекарственного взаимодействия, что особенно важно для коморбидных пациентов, длительно принимающих несколько препаратов. Так, ПЭГ может вступать во взаимодействие с пищевыми загустителями на основе крахмала и нейтрализовать его загущающий эффект, разжижая препараты, которые должны оставаться густыми. Также есть упоминание, что при совместном применении с ПЭГ снижаются абсорбция и эффективность дигоксина, противоэпилептических препаратов, кумаринов, иммунодепрессантов и пр. [47].

Влияние лактулозы на моторику желудочно-кишечного тракта продемонстрировано во многих работах. В перекрестном исследовании [48], в котором сравнивали опорожнение желудка и транзит по кишечнику после употребления комбинации лактулозы 20 мл три раза в сутки и псиллиума 3,5 г три раза в сутки или только лактулозы в той же дозе, было показано, что псиллиум значительно замедляет опорожнение желудка, при этом транзит по тонкой кишке не изменялся. И хотя время достижения 50% изотопа толстой кишки значимо не отличалось между группами, прием псиллиума значительно замедлял рост концентрации изотопа водорода в выдыхаемом воздухе, которая достигала 50% своего пика через  $217 \pm 34$  минуты по сравнению с контрольными значениями  $155 \pm 27$  минут. Таким образом, авторы исследования сделали вывод о том, что псиллиум задерживает эвакуацию из желудка, вероятно, из-за увеличения вязкости пищи, а также замедляет прохождение содержимого через толстую кишку, возможно, вследствие задержки образования газообразных продуктов брожения.

Эффективность и переносимость лактулозы и псиллиума оценивали также в открытом рандомизированном

исследовании с участием пациентов с запорами в течение более трех недель. В течение четырехнедельного периода лечения оба вида терапии показали свою эффективность, однако оригинальная лактулоза была оценена пациентами как более приемлемое средство по вкусовым качествам, удобству приема [49].

В другом исследовании участвовали пациенты с хронической болезнью почек до диализа [50]. При этом оценивали эффективность лактулозы, а также сенны и псиллиума у пациентов с диагнозом запора в соответствии с Римскими критериями IV. В конце исследования среднее недельное значение полного спонтанного опорожнения кишечника увеличилось в обеих группах без значимых различий между ними. Однако необходимо учитывать тот факт, что в данном исследовании сравнивали эффективность монотерапии лактулозы и комбинации двух препаратов: сенны и псиллиума. Также следует иметь в виду, что одновременный прием сразу нескольких лекарственных средств может негативно сказаться на приверженности к терапии и вызвать нежелательные побочные явления [50, 51].

Нередко лактитол, представляющий собой неабсорбированный сахар, предлагается применять в качестве альтернативы лактулозе, однако данные о сравнении их эффективности ограничены [52]. Кроме этого, проведенные в последние годы исследования указывают на то, что лактулоза, вероятно, обладает более выраженными пребиотическими свойствами по сравнению с лактитолом [53, 54]. Так, применение лактулозы у здоровых добровольцев продемонстрировало более выраженное увеличение количества пребиотических бактерий и уменьшение гнилостных и потенциально патогенных микроорганизмов. Эти изменения в кишечной флоре оказывали влияние на: а) снижение активности проканцерогенных ферментов азоредуктазы, 7 $\alpha$ -дегидроксилазы,  $\beta$ -глюкуронидазы, нитроредуктазы, а также активности уреазы; б) увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях; в) изменение pH и содержание воды в фекалиях; г) изменение содержания ароматических соединений, таких как фенол, крезол, индол и скатол. На основании этого можно заключить, что лактулоза и лактитол несопоставимы по своему влиянию на микрофлору толстой кишки.

Важно отметить, что именно пребиотическое свойство лактулозы обеспечивает пост-эффект препарата. В одном из исследований с участием женщин в послеродовом периоде отмечается 120 дней практически безрецидивного течения запора (у 96% пациентов) после четырехнедельного приема препарата [55].

В рандомизированном исследовании с участием пациентов, поступивших в больницу по причинам, не связанным с запорами или диареей, сравнивали влияние жидкой лактулозы, кристаллической лактулозы, кристаллического лактитола или отсутствия лечения на среднее время транзита по толстой кишке [39]. В каждой исследуемой группе было по 18 пациентов, при этом во время исследования пациенты получали обычную диету и не принимали дополнительных лекарств от запора. Среднее время транзита по толстой

кишке для каждой из групп составило: 52,16 часа (95% доверительный интервал (ДИ) 39,42–64,84) для контрольной группы, 22,45 часа (95% ДИ 13,84–31,06) для группы, принимавшей жидкую лактулозу, 24,05 часа (95% ДИ 12,13–35,97) для группы кристаллической лактулозы и 35,95 часа (95% ДИ 23,82–35,97) для группы кристаллического лактитола. Следовательно, эффект от жидкой лактулозы наступал в среднем через сутки. Дальнейшее изучение характера транзита показало, что эти различия связаны со скоростью пассажа по восходящей ободочной кишке. Таким образом, небольшая доза лактулозы (жидкой или кристаллической) предотвращала замедление пассажа содержимого по толстой кишке и развитие запора у госпитализированных пациентов, не вызывая при этом нежелательных реакций. Замедление пассажа затрагивало главным образом восходящую ободочную кишку, и именно в этой области слабительное оказывало свое действие.

Вздутие как побочный эффект характерно для большинства слабительных препаратов и отмечается достаточно часто. Ряд пациентов в первые дни после приема лактулозы также могут отмечать вздутие, которое, как правило, исчезает через несколько дней. Усиление метеоризма или вздутия на фоне продолжающегося приема препарата может свидетельствовать о наличии синдрома избыточного бактериального роста, который высоко распространен в популяции, и пациенту может понадобиться дополнительная антибактериальная терапия [53]. В этой ситуации прием лактулозы может позволить не просто скорректировать проблему запора, но и выявить у пациента дополнительный диагноз и впоследствии улучшить качество его жизни.

С учетом положительного влияния лактулозы на моторику желудочно-кишечного тракта и микрофлору толстой кишки, применение данного препарата у пациентов с запорами более чем оправданно.

### **Применение лактулозы при печеночной энцефалопатии**

ПЭ является частым осложнением цирроза печени и состоянием, при возникновении которого необходима госпитализация. ПЭ в широком смысле определяется как дисфункция головного мозга, вызванная печеночной недостаточностью и/или портально-системным шунтированием, что проявляется широким спектром неврологических или психических отклонений от субклинических изменений до комы [57, 58].

С патофизиологической точки зрения аммиак остается центральным игроком в патогенезе ПЭ. Однако известно, что к развитию ПЭ также причастны системное и нейровоспаление, а также окислительный стресс и клеточное старение. Кроме того, при ПЭ нарушаются проницаемость/функция гематоэнцефалического барьера, состав спинномозговой жидкости, лимфатический поток, церебральный энергетический метаболизм, нейротрансмиссия и межклеточные связи, что вызывает неврологические нарушения [59–63].

Лактулоза как невсасывающий дисахарид рекомендована в качестве терапии первой линии при ПЭ [64]. Лактулоза является наиболее изученным препаратом

у пациентов с эпизодом ПЭ. Она ускоряет кишечный транзит и закисляет кишечную среду, вследствие чего экскреция аммиака увеличивается, а его абсорбция снижается. В большинстве клинических исследований продемонстрировано преимущество лактулозы в сравнении с отсутствием терапии. Недавний Кокрановский обзор продемонстрировал положительное влияние невсасывающихся дисахаридов на тяжесть ПЭ (количество пациентов, которых необходимо лечить (NNT), = 4), профилактику ПЭ (NNT = 6), а также смертность (относительный риск 0,36; 95% ДИ 0,14–0,94) [62]. Пациенты с циррозом печени после эпизода ПЭ имеют повышенный риск развития повторных эпизодов ПЭ. Лактулоза эффективна для предотвращения последующего эпизода ПЭ у пациентов с циррозом печени, однако не влияет на частоту госпитализаций или смертность [65, 66].

Лактулоза остается наиболее изученным препаратом для лечения и профилактики ПЭ, а данные сравнительных исследований с другими препаратами весьма ограничены.

### **Место лактулозы в клинических рекомендациях**

Благодаря своим свойствам лактулоза включена в клинические рекомендации по лечению как запоров, так и ПЭ. В российских рекомендациях по диагностике и лечению запоров у взрослых [67] отмечается, что консервативное лечение хронического запора после неуспеха проведения диетических мероприятий и лечения оболочкой семян подорожника рекомендовано начинать с назначения одного из следующих препаратов на четыре – шесть недель: макрогол (ПЭГ), лактулоза или лактитол. Все эти препараты способствуют размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема.

В рекомендациях Индийского общества гастроэнтерологии, гепатологии и питания и отделения детской гастроэнтерологии Индийской академии педиатрии лактулоза также является терапией первой линии при функциональном запоре [68], при этом применение лактулозы возможно для детей младше одного года (тогда как для ПЭГ – для детей от одного года).

В рекомендациях института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медицинскому лечению запоров, вызванных применением опиоидов, лактулоза рассматривается как один из вариантов лечения [69]. Авторы замечают, что при приеме обоих препаратов наблюдались значимые изменения в консистенции и частоте стула. Аналогичные рекомендации приводятся в европейских рекомендациях [70]: макрогол и лактулоза значительно превосходят плацебо по эффективности и могут рассматриваться в качестве терапии при опиоид-индуцированной дисфункции кишечника.

Лактулоза включена также в рекомендации по ведению пациентов с ПЭ. Так, в рекомендациях Итальянской ассоциации изучения печени 2018 г. отмечено [71], что стандартным лечением для снижения уровня аммиака является применение лактулозы внутрь или в виде клизмы, а также применение рифаксимина. Эффективность лактулозы зависит от различных факторов, среди которых и слабительное действие, и закисление



содержимого кишечника, а также пребиотическое действие. При этом ректальный путь введения с помощью клизмы также эффективен и может рассматриваться у пациентов с затрудненным глотанием.

В рекомендациях AASLD и EASL 2022 г. по ПЭ [57, 58] лактулоза выступает препаратом первого выбора для терапии эпизодической явной ПЭ, а также в качестве профилактики повторных эпизодов ПЭ после первого эпизода. Рифаксимин в этих рекомендациях также рассматривается в качестве препарата, дополняющего действие лактулозы.

В Российской Федерации лактулоза встречается в виде лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД). Важно помнить, что БАД не подвергаются независимым испытаниям для подтверждения эффективности их применения, а порою могут содержать небезопасные вещества, что ограничивает их использование.

## Заключение

В многочисленных исследованиях, опубликованных за последние 60 лет, показано, что лактулоза обладает различными свойствами, позволяющими рассматривать ее как препарат множественного действия. Лактулоза обладает свойствами не только слабительного препарата, но и пребиотика благодаря своей способности стимулировать пролиферацию бифидобактерий и лактобацилл в толстой кишке вследствие увеличения концентрации полезных короткоцепочечных жирных кислот. Пребиотическое свойство обеспечивает пост-эффект препарата длительностью до четырех месяцев. Благодаря своим свойствам и хорошей изученности лактулоза обладает рядом преимуществ перед другими препаратами, применяемыми при запорах и печеночной энцефалопатии. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J., et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: a multicenter, randomized controlled trial. *J. Dig. Dis.* 2019; 20: 547–556.
2. Yao C.K., Chu N.H.S., Tan V.P.Y. Breath hydrogen testing in East and Southeast Asia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: 185–193.
3. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., et al. Microbiome and host interactions: homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312: G171.
4. Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2016; 22: 1224–1234.
5. Sueyoshi M., Fukunaga M., Mei M., et al. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019; 23 (7): 908–919.
6. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *J. Renal. Inj. Prev.* 2016; 5: 162.
7. Montgomery E., Hudson C. Transformation of lactose to a new disaccharide, lactoketose. *Science* (1979). 1929; 69: 556–557.
8. Petuely F. Der Bifidusfaktor I. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1957; 82: 1957–1960.
9. Schuster-Wolff-Bühning R., Fischer L., Hinrichs J. Production and physiological action of the disaccharide lactulose. *Int. Dairy J.* 2010; 20: 731–741.
10. Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur regulation der darmträchtigkeit des erwachsenen mit hilfe der laktulose (bifidus-faktor). *Wien Klin. Wochenschr.* 1959; 71: 865–869.
11. Haemmerli U.P., Bircher J. Wrong idea, good results (the lactulose story). *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 441–442.
12. Pranami D., Sharma R., Pathak H. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther. Perspect.* 2017; 33: 228–233.
13. Scholz-Ahrens K.E., Ade P., Marten B., et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J. Nutr.* 2007; 137.
14. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G.H.M., Schrezenmeier J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 459s–464s.
15. Olano A., Corzo N. Lactulose as a food ingredient. *J. Sci. Food Agric.* 2009; 89: 1987–1990.
16. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 491–502.
17. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–1412.
18. Macfarlane S., Macfarlane G.T., Cummings J.H. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 701–714.
19. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs.* 1997; 53: 930–942.
20. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol.* 2017; 19: 29–41.
21. Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr. Nutr. Rep.* 2018; 7: 198–206.
22. Mortensen P.B., Holtug K., Bonnén H., Clausen M.R. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology.* 1990; 98: 353–360.
23. Wang S.P., Rubio L.A., Duncan S.H., et al. Pivotal roles for pH, lactate, and lactate-utilizing bacteria in the stability of a human colonic microbial ecosystem. *mSystems.* 2020; 5 (5): e00645-20.

24. Reichardt N., Vollmer M., Holtrop G., et al. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J.* 2018; 12: 610–622.
25. Belenguer A., Duncan S.H., Calder A.G., et al. Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3593–3599.
26. Markowiak-Kopec P., Sliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 1107.
27. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016; 7: 189–200.
28. Canani R.B., Costanzo M., Leone L., et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 1519–1528.
29. Greer J.B., O’Keefe S.J. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front. Physiol.* 2011; 1: 168.
30. Kim M., Friesen L., Park J., et al. Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48: 1235–1247.
31. Gibson G.R., McCartney A.L., Rastall R.A. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Brit. J. Nutr.* 2005; 93: S31–34.
32. Cashman K. Prebiotics and calcium bioavailability. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2003; 4: 21–32.
33. Mancini A., Campagna F., Amodio P., Tuohy K.M. Gut : liver : brain axis: the microbial challenge in the hepatic encephalopathy. *Food Funct.* 2018; 9: 1373–1388.
34. Vandeputte D., Falony G., Vieira-Silva S., et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut.* 2016; 65: 57–62.
35. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Lactulose Sandoz 670 mg/ml, syrup 2012. [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h109595.pdf](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h109595.pdf) (accessed December 4, 2022).
36. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L., et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 889–899.
37. Wesseliuss-De Casparis A., Braadbaart S., Bergh-Bohlken G.E., Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut.* 1968; 9: 84.
38. Sanders J.F. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1978; 26: 236–239.
39. Sakai Y., Ochi H., Tanaka M. Lactulose ingestion induces a rapid increase in genus *Bifidobacterium* in healthy Japanese: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Microorganisms.* 2022; 10: 1719.
40. Pontes F., Silva A., Cruz A. Colonic transit times and the effect of lactulose or lactitol in hospitalized patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 7: 441–446.
41. Fritz E., Hammer H.F., Lipp R.W., et al. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 259–268.
42. Jouët P., Sabate J.M., Flourie B., et al. Effects of therapeutic doses of lactulose vs. polyethylene glycol on isotopic colonic transit. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 988–993.
43. Kasugai K., Iwai H., Kuboyama N., et al. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J. Gastroenterol.* 2019; 54: 530–540.
44. Connolly P., Hughes I.W., Ryan G.W. Comparison of “Duphalac” and “irritant” laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. *Curr. Med. Res. Opin.* 1974; 2: 620–625.
45. Gremse D.A., Hixon J., Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2002; 41: 225–259.
46. Cao Y., Liu S.M. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: a randomized controlled trial. *Medicine.* 2018; 97 (52): e13794.
47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форлак®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, П N014670/01.
48. Washington N., Harris M., Mussellwhite A., Spiller R.C. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67: 317–321.
49. Rouse M., Chapman N., Mahapatra M., et al. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults. *Br. J. Clin. Pract.* 1991; 45: 28–30.
50. Nata N., Suebsiripong S., Satirapoj B., et al. Efficacy of lactulose versus senna plus ispaghula husk among patients with pre-dialysis chronic kidney disease and constipation: a randomized controlled trial. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis* 2021; 14: 313–319.
51. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017; 17 (1): 230.
52. Miller L.E., Tennilä J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 241–248.
53. Patil D.H., Grimble G.K., Silk D.B.A. Lactitol, a new hydrogenated lactose derivative: intestinal absorption and laxative threshold in normal human subjects. *Br. J. Nutr.* 1987; 57: 195–199.
54. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2016; 32: 41–44.
55. Meng S., Pan Y., Deng Q., et al. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015; 95 (28): 2288–2890.

56. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (3): 68–85.
57. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 715–735.
58. Montagnese S., Rautou P.E., Romero-Gómez M., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2022; 77: 807–824.
59. Bjerring P.N., Gluud L.L., Larsen F.S. Cerebral blood flow and metabolism in hepatic encephalopathy – a meta-analysis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018; 8: 286–293.
60. Görg B., Karababa A., Häussinger D. Hepatic encephalopathy and astrocyte senescence. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018; 8: 294–300.
61. Weiss N., Barbier Saint Hilaire P., Colsch B., et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2016; 65: 1120–1130.
62. Dam G., Keiding S., Munk O.L., et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology*. 2013; 57: 258–265.
63. Lu K., Zimmermann M., Görg B., et al. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine*. 2019; 48: 539–553.
64. Bajaj J.S., Gillevet P.M., Patel N.R., et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27: 205–215.
65. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016: CD003044.
66. Sharma B.C., Sharma P., Agrawal A., Sarin S.K. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009; 137 (3): 885–891.
67. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020; 30: 69–85.
68. Yachha S.K., Srivastava A., Mohan N., et al. Management of childhood functional constipation: Consensus practice guidelines of Indian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and pediatric gastroenterology chapter of Indian academy of pediatrics. *Indian Pediatr.* 2018; 55: 885–892.
69. Crockett S.D., Greer K.B., Heidelbaugh J.J., et al. American gastroenterological association institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology*. 2019; 156: 218–226.
70. Müller-Lissner S., Bassotti G., Coffin B., et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Med.* 2017; 18: 1837–1863.
71. Montagnese S., Russo F.P., Amodio P., et al. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig. Liver Dis.* 2019; 51: 190–205.

## Lactulose: the Advantages and Place of the Drug in Clinical Recommendations

D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, L.Kh. Indeikina, PhD<sup>1,4</sup>, E.V. Vinnitskaya, PhD<sup>1</sup>, M.A. Danilov, PhD<sup>1</sup>, E.A. Sabelnikova, PhD<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

<sup>4</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

*Lactulose is a disaccharide derived from lactose milk sugar using  $\beta$ -galactosidase or epimerase and consisting of fructose and galactose. The first mention of lactulose dates back to 1929, but clinical interest in this drug appeared much later. In 1957, Petuely discovered that the use of lactulose increased the number of fecal bacteria of the genus *Bifidobacterium* in infants. The features of the drug are described, the mechanism of action of which allows reproducing both laxative and prebiotic effects. The restoration of intestinal microbiocenosis is associated with the improvement in the course of diseases (constipation, hepatic encephalopathy) and the quality of patients' life. Due to the possibility of use in different age periods, especially in sensitive categories, children, pregnant and elderly patients, as well as the duration and safety of its use, lactulose has advantages in comparison with other drugs. Considered the principles of lactulose use in patients with chronic functional constipation and liver diseases reflected in clinical recommendations.*

**Keywords:** lactulose, osmotic laxative, constipation, hepatic encephalopathy, prebiotic

# Рациональный выбор гепатопротекторов в терапии хронических заболеваний печени

С.Н. Мехтиев, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.А. Мехтиева, к.м.н.<sup>1</sup>, О.М. Берко<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Сабир Насрединович Мехтиев, sabirm@mail.ru

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Рациональный выбор гепатопротекторов в терапии хронических заболеваний печени. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 50–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-50-58

*Современная фармакологическая промышленность предоставляет специалистам здравоохранения и пациентам широчайший выбор лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок. При этом на выбор препарата, помимо инструкции к применению и клинических рекомендаций, влияют личный опыт использования (как врача, так и пациента), стоимость препарата, реклама и другие факторы. Государственный реестр лекарственных средств России содержит около 30 гепатопротекторов и их комбинаций, представленных более чем 130 оригинальными препаратами и их дженериками. В статье изложены данные по эпидемиологии заболеваний печени в мире и в России, общие этапы патогенеза поражений печени и ключевые точки приложения ЛС, а также обозначена роль нового гепатопротектора (комбинации урсодезоксихолевой кислоты с глицирризиновой кислотой) в терапии заболеваний печени.*

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, хронические заболевания печени, Фосфоглив УРСО

## Эпидемиология хронических заболеваний печени

Распространенность хронических заболеваний печени (ХЗП) составляет не менее 1,5 млрд человек во всем мире. Наиболее частыми причинами ХЗП являются неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП, 59%), распространенность которой достигает 25% населения [1], затем следуют хронические вирусные гепатиты В (ВГВ, 29%) и С (ВГС, 9%), а также алкогольная болезнь печени (АБП, 2%). На другие патологии, в том числе первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона – Коновалова, аутоиммунный гепатит и другие, приходится до 1% случаев [2].

ХЗП послужили причиной 1,3 млн смертей в 2017 г., а цирроз печени (ЦП) занимает 11-е место среди возможных причин смерти. В табл. 1 представлена структура смертности при ЦП в зависимости от его этиологии. Согласно этим данным, лидирующие позиции в структуре смертности занимают хронические вирусные гепатиты и АБП [2]. Тем не менее повышение эффективности лечения и профилактики ВГВ и ВГС, а также увеличение распространенности ожирения и метаболических нарушений приводят

к тому, что ведущим этиологическим фактором ЦП в мире становится НЖБП [3].

В России патология печени занимает центральное место в структуре гастроэнтерологической смертности [3], при этом до 68% смертей от ЦП связаны с приемом алкоголя [4]. Так, в 2016 г. Россия занимала первое место по уровню потребления алкоголя (12 литров в год на душу населения) [2]. Кроме того, Россия опережает мировую статистику и по распространенности НЖБП, которая, по данным 2015 г.,

**Таблица 1. Смертность от цирроза в зависимости от этиологии заболевания печени, %**

Этиология заболевания печени	Смерть от цирроза	
	Мужчины	Женщины
ВГВ	31,5	24,0
ВГС	25,5	26,7
АБП	27,3	20,6
НЖБП	7,7	11,3
Другие*	8	17,3

\* Криптогенные, аутоиммунные, болезнь Вильсона – Коновалова, дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз.

Таблица 2. Эпидемиология ЦП в России в 1990 и 2017 гг.

Оцениваемый параметр	1990		2017		Прирост, %
	Всего человек	На 100 тыс. населения	Всего человек	На 100 тыс. населения	
Компенсированный ЦП	2 505 834	1 521,2	3 913 270	2 252,7	48
Декомпенсированный ЦП	219 624	129,8	451 809	238	83
Число смертей от ЦП	17 451	9,6	50 910	24,3	152

составила 37,3% [5]. Эпидемиология вирусных гепатитов на территории нашей страны также несколько отличается от мировой: заболеваемость ВГС превосходит таковую ВГВ в 3,5 раза, составляя 77,4% от всех вирусных гепатитов [6], в то же время рост применения внутривенных ЛС может приводить к увеличению числа новых случаев инфекции ВГВ [2].

Согласно результатам крупного международного исследования, общее число смертей от ЦП в России в 1990 г. составило 17 451, что соответствует смертности 9,6 человек на 100 тыс. населения. В 2017 г. эти показатели возросли на 152%: общее число смертей достигло 50 910 человек, а смертность – 24,3 на 100 тыс. населения. Смертность от ЦП в 2017 г. в России распределена между нозологиями следующим образом: ВГВ – 18,1%, ВГС – 24,7%, АБП – 36,7%, НЖБП – 11,2%, другие – 9,4%. Распространенность ЦП также возросла за указанный период. Число пациентов с компенсированным ЦП увеличилось с 2,5 млн человек (1521 человек на 100 тыс. населения) в 1990 г. до 3,9 млн (2252 человек на 100 тыс. населения) в 2017 г.; а количество декомпенсированных пациентов с ЦП – 219 тыс. больных (129,8 человек на 100 тыс. населения) в 1990 г. возросло до 452 тыс. (238 человек на 100 тыс. населения) в 2017 г. (табл. 2) [7].

### Особенности патогенеза ХЗП и поиск мишеней для гепатопротективной терапии

Как известно, ведущими в клинической картине поражения печени являются основные морфо-лабораторные синдромы, а именно [8]:

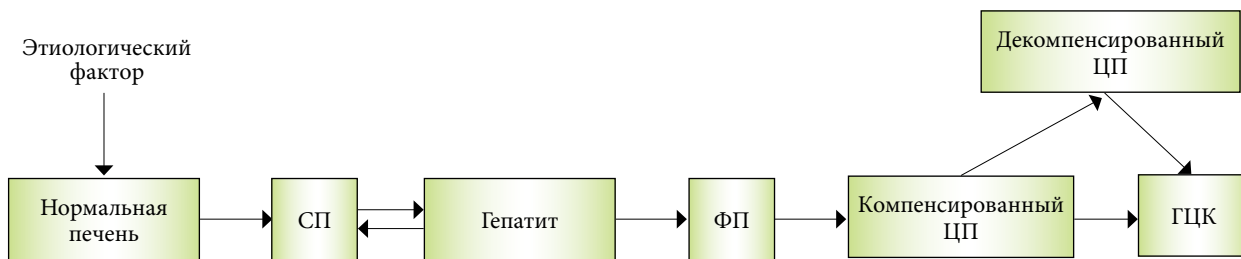
- синдром цитолиза (цитолитический синдром, синдром нарушения целостности гепатоцитов);
- синдром холестаза (холестатический синдром, нарушение экскреторной функции печени и целостности холангиоцитов);
- иммуновоспалительный (мезенхимально-воспалительный) синдром;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности (ПКН).

Синдром цитолиза подразумевает нарушение проницаемости и/или распад цитоплазматических мембран, в том числе вследствие воспаления и некроза гепатоцитов, с выходом в плазму крови печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и др.). АЛТ и АСТ присутствуют во многих клетках в организме человека, однако АЛТ содержится преимущественно в цитоплазме гепатоцитов, что позволяет рассматривать ее как маркер гепатоцеллюлярного повреждения. АСТ, в свою очередь, преимущественно содержится в митохондриях гепатоцитов, а кроме того,

выявляется в мышечных тканях (скелетной и сердечной), почках, поджелудочной железе, легких, лейкоцитах и эритроцитах. При этом АЛТ на 100% представлена цитоплазматической фракцией, в то время как лишь 20% АСТ находится в цитоплазме, остальные 80% приносятся на митохондриальную фракцию гепатоцитов. По этой причине при поражении клеток печени в первую очередь повышается активность АЛТ [9].

Большинство заболеваний печени, протекающих с цитолитическим синдромом, сопровождаются повреждением мезенхимы и стромы органа, лежащих в основе мезенхимально-воспалительного синдрома. Этот синдром включает комплекс клинических (лихорадка, артралгии, миалгии, кожные проявления, системные внепеченочные проявления) и лабораторных (высокая СОЭ (скорость оседания эритроцитов), гипергаммаглобулинемия, увеличение циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов А, М и G, С-реактивного белка, выявление специфических антител, LE-клеток, ревматоидного фактора, ложноположительная реакция Вассермана) признаков, свидетельствующих о сенсibilизации иммунокомпетентных клеток и активации ретикулогистиоцитарной (мезенхимальной) системы печени. При этом показатели иммуновоспалительной реакции используются для диагностики и оценки активности процесса [8, 10]. Хроническая гибель гепатоцитов и воспаление в печени в конечном итоге запускают процессы фиброгенеза [11].

Под холестазом понимают нарушение формирования, секреции и оттока желчи. По месту и механизму возникновения холестаз можно разделить на внепеченочный и внутрипеченочный, а последний – на паренхиматозно-каналикулярный и дуктулярный. В основе паренхиматозно-каналикулярного холестаза лежат снижение текучести базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов, ингибирование  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и других мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул, что лабораторно характеризуется повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), умеренным (до 2 и более норм) повышением щелочной фосфатазы (ЩФ) и реже – повышением общего и конъюгированного билирубина. При этом типе холестаза кожный зуд, как правило, не выражен. В основе развития дуктулярного холестаза лежит нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот, приводящие к выраженному кожному зуду, существенному повышению ЩФ (> 3 норм) и ГГТП (> 4 норм) [12, 13]. Важно, что холестаз сам по себе,



Примечание. СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, ЦП – цирроз печени, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Рис. 1. Феноменология заболеваний печени

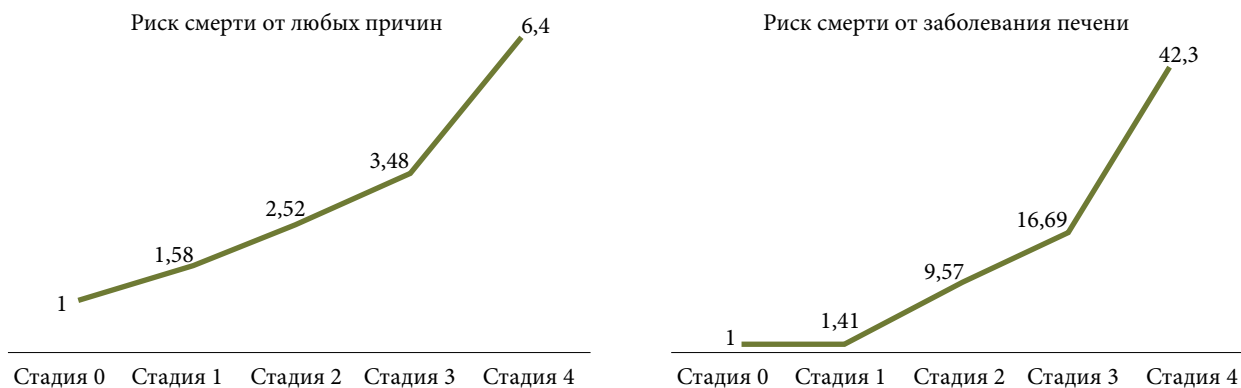


Рис. 2. Риск смерти от любых причин и риск смерти, связанной с заболеванием печени, в зависимости от стадии фиброза печени по данным метаанализа

независимо от выраженности воспалительного процесса, способен индуцировать развитие процессов фиброгенеза в печени [14]. Более того, являясь независимым фактором фиброза и ЦП, холестатический синдром меняет прогноз таких пациентов [15, 16]. Именно поэтому разработанные коэффициенты прогноза пациентов с ХЗП (Maddrey Score, MELD, Глазго) включают показатели холестаза.

Синдром ПЖН может проявляться несколько по-разному в зависимости от причины заболевания, однако в целом его клиническая картина типична и не зависит от этиологии. В основе развития ПЖН лежит утрата функций клеток печени, что проявляется как клиническими симптомами (слабость, быстрая утомляемость, похудание, желтуха, отеки, геморрагический синдром, гинекомастия, дисменорея, энцефалопатия, инверсия сна), так и изменением лабораторных показателей (гипоальбуминемия, гипопропротеинемия, гипохолестеринемия, гипербилирубинемия, снижение активности холинэстеразы и др.). Отдельного внимания заслуживает острая фульминантная (быстро прогрессирующая) печеночная недостаточность, лечение которой необходимо проводить в условиях реанимации и интенсивной терапии [10, 17].

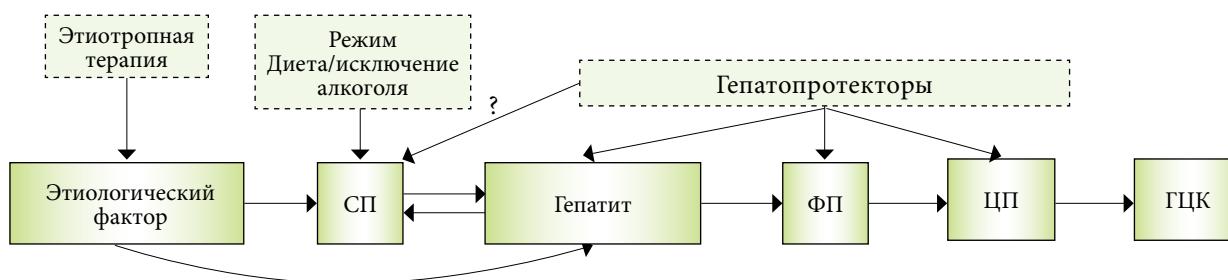
Кроме вышеперечисленных, как отдельный вид поражения печени можно рассматривать ее стеатоз, который сам по себе через стимуляцию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие оксидативного стресса способен приводить к воспалению (стеатогеп-

патиту с проявлениями цитолитического синдрома) и активации процессов фиброгенеза [18].

При всем разнообразии патогенетических синдромов большим разнообразием ХЗП прогрессируют по «универсальным» стадиям, проходя вначале этап повреждения, с или без синдрома холестаза, вызванного воздействием этиологического фактора, с последующим прогрессированием мезенхимально-воспалительной стадии и стадией фиброзных изменений с исходом в ЦП с последующей ПЖН (рис. 1) [19].

Если не брать в расчет острую ПЖН, то долгосрочный прогноз и выживаемость пациентов с ХЗП определены выраженностью фиброза в этом органе. По данным систематического обзора и метаанализа пяти когортных исследований, включавших 1495 пациентов с НЖБП с максимальным сроком наблюдения до 28,5 года, наличие продвинутого фиброза (третьей стадии) увеличивает риск смерти от заболевания печени в 16,7 раза, а риск смерти от любых причин – в 3,5 раза (рис. 2) [20].

Исходя из универсальности этапных изменений в печени, которые независимо от этиологического фактора или действия основного патогенетического синдрома характеризуются прогрессированием фиброза органа, подразумевается вывод, что стадия заболевания определена стадией фиброза органа. Поэтому основой базисной терапии при любом ХЗП независимо от этиологии является воздействие на стадию фиброзных изменений в печени.



Примечание. СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, ЦП – цирроз печени, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Рис. 3. Патогенетические точки приложения ЛС в терапии ХЗП

### Вариант модифицированного подхода к терапии холестаза при заболеваниях печени

В соответствии с описанным выше подходом новый принцип терапии холестаза при ХЗП можно разделить на три этапа: первый (инициальный) – воздействие на причины и механизмы развития холестаза, второй (базисный) – лечение и профилактика развития фиброза печени и третий (поддерживающий) – восстановление функций гепатоцитов при их повреждении желчными кислотами. Причины развития внутрипеченочного холестаза были подробно изложены в клинических рекомендациях EASL (European Association for the Study of the Liver) в 2009 г. (табл. 3). Однако в выборе антихолестатического препарата следует руководствоваться не столько нозологией ХЗП, сколько точкой приложения ЛС, а именно его воздействием на паренхиматозно-каналикулярный или дуктулярный холестаз [21].

### Модифицированный подход к терапии хронических вирусных гепатитов

Исходя из предложенного инновационного подхода, лечение хронических вирусных гепатитов В и С также можно разделить на аналогичные этапы терапии. На первом (инициальном) осуществляется подготовка к противовирусной терапии в виде купирования синдромов цитолиза, холестаза, ПЖН с последующим проведением этиотропной, элиминационной терапии. После чего (или вместо нее при невозможности элиминации этиологического фактора) осуществляется базисный этап (лечение и профилактика прогрессирования фиброза печени). Завершающим моментом лечения является поддерживающая терапия, направленная на преодоление побочных эффектов противовирусной терапии и купирование имеющихся синдромов повреждения печени.

### Модифицированный подход к терапии НЖБП и АБП

Лечение жировой болезни печени (как алкогольной, так и неалкогольной) в свою очередь также подразумевает применение указанных этапов, а именно подготовительного (синдромального), базисного (антифибротического) и поддерживающего. На заключительном этапе лечение направлено на коррекцию ассоциированных клинических состояний (например, нарушений углеводного обмена и дислипидемии).

Таблица 3. Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых

Паренхиматозно-каналикулярный (гепатоцеллюлярный)	Дуктулярный (холангиоцеллюлярный)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис, эндотоксемия</li> <li>Вирусные гепатиты</li> <li>Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит</li> <li>Лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания</li> <li>Генетические нарушения – доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит ABCB4, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия</li> <li>Злокачественные инфильтративные заболевания – гематологические заболевания, метастазы опухоли</li> <li>Доброкачественные инфильтративные заболевания – амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления</li> <li>Паранеопластические синдромы – лимфогранулематоз, рак почки</li> <li>Порок развития желчных протоков: врожденный печеночный фиброз</li> <li>Узловая регенеративная гиперплазия</li> <li>Сосудистые заболевания: синдром Бадда – Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная печень</li> <li>Цирроз любой этиологии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первичный билиарный холангит – ПБХ (АМА+/АМА-)</li> <li>Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)</li> <li>Перекрестные синдромы с аутоиммунным гепатитом (АИГ) – ПБХ/АИГ и ПСХ/АИГ</li> <li>IgG4-ассоциированный холангит</li> <li>Идиопатическая дуктопения взрослых</li> <li>Порок развития желчных протоков: билиарная гамартома, синдром Кароли</li> <li>Муковисцидоз</li> <li>Лекарственная холангиопатия</li> <li>Болезнь «трансплантат против хозяина»</li> <li>Вторичный склерозирующий холангит, например, на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, узелковый полиартериит и другие васкулиты), инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т.д.</li> </ul>

### Роль гепатопротекторов в терапии ХЗП

В связи с вышеизложенным точкой приложения гепатопротекторов в терапии ХЗП может являться воздействие на морфо-лабораторные синдромы: цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный и другие и, соответственно, на стадию заболевания – печеночный фиброз (рис. 3) [8–10, 12, 13, 19, 22].

При этом используемые гепатопротекторы обладают, как правило, разной эффективностью в отношении повреждения печени, имея различные преимущества в рамках того или иного механизма действия (табл. 4). В реальной клинической практике в России для кор-

Таблица 4. Сравнительная эффективность гепатопротекторов

Механизм действия препарата	ЭФЛ	(УДХК)	Адеметионин	ЭФЛ+ГК	УДХК +ГК
Восстановление мембран гепатоцитов (разрешение цитолиза)	++	+	++	++	+
Подавление перекисного окисления липидов	++	++	++	++	++
Разрешение холестаза	-	+++	++	?	+++
Антифибротический	+	+/-	-	+++	+++

Примечание. Плюсами обозначена сила эффекта, прочерком – отсутствие эффекта, вопросительным знаком – неизученность эффекта.

рекции холестатического синдрома доступны к применению и наиболее эффективны препараты УДХК (урсодезоксихолевая кислота) и адеметионина, для цитолитического синдрома – ГК (глицирризиновая кислота) и ЭФЛ (эссенциальные фосфолипиды). Наиболее значимым доказанным антифибротическим эффектом из доступных в России ЛС обладает ГК.

#### Принцип выбора гепатопротектора для коррекции холестатического синдрома

УДХК – это единственное ЛС, способное воздействовать на оба вида внутрипеченочного холестаза: паренхиматозно-каналикулярный и дуктулярный. Антихолестатический эффект реализуется путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах, что приводит к уменьшению концентрации токсичных для клетки печени желчных кислот, а также вследствие индукции богатого бикарбонатами холереза, приводящего к увеличению пассажа желчи и выведению желчных кислот через кишечник. В отношении пациентов с первичным билиарным холангитом УДХК продемонстрировала не только антихолестатический, но и значимый антифибротический эффект, способствующий замедлению прогрессирования заболевания до тяжелого фиброза и цирроза и увеличению выживаемости и, соответственно, снижению потребности в трансплантации печени [23].

Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфировании и аминопропилировании. В этих реакциях адеметионин выступает либо как донатор метильной группы, либо как индуктор ферментов. Основной точкой его приложения является внутрипеченочный, а точнее – паренхиматозно-каналикулярный холестаз, который разрешается благодаря повышению подвижности и поляризации мембран гепатоцитов и, как следствие, улучшению функции ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот, что в конечном счете приводит к увеличению выделения токсичных желчных кислот в желчевыводящую систему. Тем не менее в некоторых исследованиях сообщается о меньшей антихолестатической активности адеметионина в сравнении с УДХК, а также меньшей его эффективности при ЦП [24–26].

#### Принцип выбора гепатопротектора для коррекции цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов

Помимо антихолестатического, и УДХК, и адеметионин в ряде работ продемонстрировали цитопротективное действие, при этом в исследовании на беременных женщинах УДХК оказалась более эффективной. Стоит отметить, что антицитолитический эффект УДХК и адеметионина следует рассматривать в большей мере как вторичный по отношению к коррекции обмена желчных кислот [25–29].

ЭФЛ. Применение ЭФЛ в ряде исследований способствовало статистически значимому снижению показателей трансаминаз, а также улучшению ультразвуковой картины (уменьшению выраженности стеатоза и жесткости печени). Тем не менее при отмене приема препарата в большинстве случаев наблюдался рецидив лабораторно-инструментальных проявлений заболевания [30–32].

ЭФЛ + ГК. Оценка эффективности различных ЛС на экспериментальной модели токсического гепатита показала увеличение выживаемости крыс при введении смертельной дозы четыреххлористого углерода в 1,6 раза (с 50 до 80%) для ЭФЛ, в 1,4 раза (с 50 до 70%) для ГК и в 1,8 раза (с 50 до 90%) для комбинации ЭФЛ + ГК. По результатам биохимического анализа крови ЭФЛ также продемонстрировали выраженное гепатопротективное действие, особенно в комбинации с ГК – наилучший результат среди исследуемых соединений. По итогам работы был сделан вывод, что комбинация ЭФЛ и ГК (Фосфоглив) обладает существенно более значимой гепатопротективной активностью в сравнении с эффективностью компонентов этой комбинации, примененных по отдельности [33].

УДХК + ГК. Рациональность комбинации УДХК и ГК в одной лекарственной форме связана с механизмом действия последней, предполагаемым синергизмом двух действующих веществ и возможным дополнительным влиянием на моторику желчевыводящих путей [34]. Наличие синергетического потенциала у данной комбинации обусловлено тем, что оба действующих вещества являются индукторами СУРЗА4. Также результаты экспериментальных работ продемонстрировали способность ГК участвовать в регуляции транспорта желчных кислот и оттока желчи через сиртуин – Sirt1-зависимые сигнальные пути, способствуя таким образом усилению эффектов УДХК [34]. Отдельное место занимают инфузионные препараты, такие как Ремаксол и метадоксин. Оба препарата демонстрируют антицитолитическое и антихолестатическое действие: Ремаксол – в исследованиях на пациентах с ВГС, лекарственными поражениями печени и АБП, а метадоксин – преимущественно у пациентов с АБП в комбинации с пероральным применением [19].

#### Принцип выбора гепатопротектора для базисной антифибротической терапии

В исследовании о применении УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом было показано, что она способна задерживать прогрессирование фи-



броза, стабилизирует портальное давление и таким образом замедляет развитие варикозного расширения вен и клинической декомпенсации. Эффекты УДХК на фиброз и ЦП при других холестатических ХЗП показали гетерогенные результаты, а при нехолестатических – лишь ограниченные клинические преимущества [35]. Опубликованы работы, описывающие способность УДХК подавлять активность звездчатых клеток печени, уменьшая выработку ими коллагена [36], и ингибировать каспазы и собственно сам апоптоз, что в совокупности приводит к угнетению процессов формирования фиброзной ткани [37]. Тем не менее прямой механизм, участвующий в ингибировании фиброгенеза, до конца не ясен и данные о нем крайне ограничены. В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку использования УДХК при нехолестатических ХЗП, что обуславливает необходимость дальнейших исследований с длительным применением УДХК у таких пациентов [35].

ЭФЛ продемонстрировали умеренный антифибротический эффект в экспериментах на животных или *in vitro* [38, 39], тем не менее благодаря антиоксидантному и антифибротическому действию они включены в клинические рекомендации некоторых стран по лечению НЖБП [40].

Препараты *салимарина* (смесь алкалоидов биофлавоноидов семян пятнистой расторопши, наиболее активным компонентом которой является силибинин) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных продемонстрировали способность не только предотвращать возникновение и прогрессирование фиброза, но и содействовать обратному его развитию. Результатом применения *салимарина* у пациентов с ЦП в исходе АБП стало достоверное увеличение четырехлетней выживаемости в сравнении с группой плацебо. В исследовании, включавшем практически тысячу пациентов с различными ХЗП, 12-недельный курс *салимарина* приводил к нормализации N-терминального пептида проколлагена третьего типа (один из маркеров, отражающих активность фиброгенеза) у 47% пациентов со стеатозом печени, у 41% – со стеатогепатитом и у 26% – с ЦП через три месяца лечения. Наиболее эффективной с антифибротической точки зрения оказалась парентеральная форма *салимарина*, которая не зарегистрирована в Российской Федерации [41, 42].

Наиболее достоверная доказательная база антифибротического действия на настоящий момент имеется у ГК. Систематический обзор и метаанализ 2022 г. показал, что ГК способна вызывать регрессию печеночного фиброза путем подавления активации звездчатых клеток и ингибирования сигнального пути TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta 1 – трансформирующий фактор роста бета 1). В одной из работ, включенных в обзор, было описано положительное влияние экстракта корней солодки (в состав которого входит в том числе и ГК) на клетки ГЦК в виде индукции их апоптоза и остановки клеточного цикла [43].

Так же как и УДХК, ГК способна блокировать некроз и апоптоз гепатоцитов вследствие супрессии фактора некроза опухоли альфа и каспазы-3, обладая при этом

мембраностабилизирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами, что косвенным образом воздействует и на фиброз печени [34]. В России в настоящее время ГК в лечении ХЗП применяется только в виде комбинированных препаратов: ЭФЛ + ГК (препараты Фосфоглив и Фосфоглив Форте), УДХК + ГК (Фосфоглив УРСО). Ниже представлена доказательная база по применению данных комбинаций в клинической практике.

### Комбинированные препараты с ГК в терапии ХЗП

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании «Гепард» оценивали эффективность и безопасность препарата Фосфоглив в терапии пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии. В исследование вошли 180 пациентов с НЖБП: 120 из них получали Фосфоглив лиофилизат по 20 мл внутривенно три раза в неделю в течение двух недель, затем по две капсулы Фосфоглив три раза в сутки в течение еще 10 недель (суммарно 12-недельный курс). Контрольная группа из 60 человек получала плацебо в аналогичном режиме. По результатам исследования среднее значение индекса фиброза NAFLD fibrosis score в основной группе, получавшей Фосфоглив, осталось практически без изменений, между тем в контрольной группе отмечалась его статистически значимая отрицательная динамика. Также через 12 недель у пациентов с более выраженным цитолизом (активность АЛТ – три нормы и выше) частота положительной динамики уровня адипонектина на фоне приема Фосфоглива составила 57,9%, в то время как на фоне терапии плацебо – только 10,0%, что рассматривалось как косвенным свидетельством положительного влияния препарата Фосфоглив на активность стеатогепатита. Кроме того, после завершения полного курса лечения пациенты основной группы отмечали более выраженное улучшение общего самочувствия, а статистически значимых различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами зафиксировано не было. Таким образом, в результате исследования авторы пришли к выводу, что препарат Фосфоглив в терапии НЖБП приводит к уменьшению активности стеатогепатита, замедляет прогрессирование фиброза, улучшает прогноз заболевания, а также способен обеспечить высокую удовлетворенность пациентов лечением при благоприятном профиле безопасности препарата [44].

В исследовании «Ягуар» (двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование) оценивали эффективность препарата Фосфоглив у лиц с АБП. Всего в исследовании приняли участие 120 пациентов, по 60 человек в основной и контрольной группах. Режим дозирования препарата соответствовал таковому в исследовании «Гепард» за тем исключением, что обоим группам было проведено два цикла терапии (суммарно 24-недельный курс). Через 24 недели в группе, получавшей Фосфоглив, наблюдалось достоверное улучшение динамики АЛТ, АСТ,

Таблица 5. Клиническая эффективность комбинации УДХК с ГК

Нозология	Количество исследуемых пациентов	Режим дозирования/курс	Результат	Источник
ВГС	170	ГК 200 мг три раза в неделю + УДХК 600 мг один раз в сутки в течение 24 недель	Снижение АЛТ, АСТ, ГГТП более выраженное по сравнению с монотерапией УДХК	Tsubota A. и соавт., 1999 [47]
Функциональное расстройство желчного пузыря, сладж в сочетании с НЖБП	30	Первая группа – УДХК (250 мг, 15 мг/кг/сут) + ГК (35 мг) – Фосфоглив УРСО три раза в сутки в течение трех месяцев; вторая группа – Фосфоглив УРСО три капсулы в сутки в течение двух месяцев; третья группа – монотерапия УДХК (750 мг/сут)	Снижение АЛТ, АСТ, снижение толщины стенки ЖП, повышение фракции выброса ЖП, снижение числа пациентов с билиарным сладжем достоверно более выраженное по сравнению с монотерапией УДХК. Параметры переносимости в группах не отличались	Мехтиев С.Н. и соавт., 2020 [48]

ГГТП, шкал ActiTest и ФиброТест, в сравнении с группой, получавшей плацебо. Профиль безопасности в двух группах был сопоставим, а данные опросника SF-36 показали достоверно более выраженную положительную динамику по шкалам, характеризующим жизненную активность и социальное функционирование. Таким образом, в качестве ожидаемых эффектов препарата Фосфоглив в терапии АБП следует рассматривать уменьшение активности воспаления в печени, холестаза, а при более длительных сроках наблюдения – уменьшение выраженности фиброза, улучшение качества жизни и снижение тяги к алкоголю [45].

В этой связи целесообразно предположить, что комбинация ГК и УДХК вследствие дополнительного антихолестатического эффекта способна оказывать большую гепатопротективную эффективность, воздействуя на все патогенетические пути прогрессирования ХЗП. Данные об эффективности комбинации УДХК с ГК представлены в табл. 5. Важно отметить, что комбинация ГК и УДХК (Фосфоглив УРСО) по результатам клинического исследования первой фазы продемонстрировала свою биоэквивалентность по УДХК референтному препарату [46].

### Заключение

Таким образом, вне зависимости от этиологии заболевания и доминирующего в клинической картине морфо-лабораторного синдрома, терапию ХЗП принципиально можно разделить на три этапа. Первый – инициальный или синдромальный, подразумевает подготовку к базисной терапии. На данном этапе лечение направлено на этиологический фактор и имеющиеся синдромы поражения печени. Поскольку холестаз оказывает наибольшее влияние на прогноз ХЗП через прогрессирование фиброза, синдромальное

лечение следует начинать именно с коррекции холестатических изменений при их наличии. Второй этап – базисный. Его основной целью является предотвращение прогрессирования фиброза и развития ЦП и, как следствие, снижение рисков возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Третий этап – поддерживающий – нацелен на терапию ассоциированных клинических состояний и/или коррекцию имеющихся синдромов повреждения печени [19].

Комбинация и ЭФЛ, и УДХК с ГК приводит к взаимному потенцированию их цитопротективного и антихолестатического действия, дополняя их существенным антифибротическим эффектом, что позволяет рассматривать данные комбинации в качестве универсальных гепатопротекторов, применимых на всех этапах лечения ХЗП. Курсовой прием препаратов Фосфоглив, Фосфоглив Форте длительностью три – шесть месяцев позволяет достичь необходимого терапевтического эффекта в терапии самых распространенных ХЗП (НЖБП, ВГС, АБП), что подтверждено данными рандомизированных клинических исследований. Доказано, что комбинации ЭФЛ + ГК (Фосфоглив и Фосфоглив Форте) и УДХК + ГК (Фосфоглив УРСО) обладают благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с плацебо.

При наличии холестатического синдрома, определяющего дальнейший прогноз пациента, в качестве препарата выбора следует рассматривать Фосфоглив УРСО, поскольку УДХК, входящая в его состав, обладает максимальной активностью в отношении холестаза. Очевидным преимуществом комбинации ЭФЛ с ГК (Фосфоглив) является наличие парентеральной формы препарата, которую можно использовать на инициальном этапе терапии с последующим переходом на пероральную форму Фосфоглива или Фосфоглива УРСО. ●

### Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84.
2. Cheemerla S., Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2021; 17 (5): 365–370.

3. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. Доктор.Ру. 2021; 20 (4): 21–25.
4. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. М.: ЛИБ-РОКОМ/URSS, 2009.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016.
7. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (3): 245–266.
8. Макарова М.А., Баранова И.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (8): 69–74.
9. Шумилов П.В., Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г. Интерпретация биохимического анализа крови при патологии печени. Синдром цитолита. Часть 1. Практика педиатра. 2017; 3: 20–30.
10. Пальгова Л.К. Основные синдромы поражения печени: диагностические критерии и тактика ведения цитолитического и холестатического синдромов в поликлинической практике. Справочник поликлинического врача. 2014; 5: 22–29.
11. Лебедева Е.И. Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2019; 3 (2): 119–126.
12. Кляритская И.Л., Курченко М.Г. Синдром холестаза: патогенез, диагностические подходы, стратегии лечения. *Крымский терапевтический журнал.* 2004; 1: 31–41.
13. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2009; 1: 27–31.
14. Hohenester S., Wimmer R., Kremer A.E., et al. Accumulating bile salts promote liver fibrosis in cholestasis: in vivo evidence in a mouse model. *Z. Gastroenterol.* 2019; 57 (01): e16.
15. Xie W., Cao Y., Xu M., et al. Prognostic significance of elevated cholestatic enzymes for fibrosis and hepatocellular carcinoma in hospital discharged chronic viral hepatitis patients. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 10289.
16. Hasegawa S., Yoneda M., Kurita Y., et al. Cholestatic liver disease: current treatment strategies and new therapeutic agents. *Drugs.* 2021; 81 (10): 1181–1192.
17. Решетняк В.И. Печеночно-клеточная недостаточность. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (3): 68–79.
18. Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 35–46.
19. Мехтиев С.Н., Оковитый С.В., Мехтиева О.А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта. *Лечащий врач.* 2016; 8: 44–53.
20. Dulai P.S., Singh S., Patel J., et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017; 65 (5): 1557–1565.
21. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
22. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Лищук Н.Б. Выбор универсального гепатопротектора при патологии гепатобилиарного тракта. Справочник поликлинического врача. 2018; 2: 34–37.
23. Baumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002; 36 (3): 525–531.
24. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *РМЖ (Русский медицинский журнал).* 2010; 18 (13): 800–806.
25. Zhang Y., Lu L., Victor D.W., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat. Mon.* 2016; 16 (8): e38558.
26. Saigal S., Kapoor D., Roy D.S. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int. J. Medical Sci.* 2019; 7 (6): 2482.
27. Botla R., Spivey J.R., Aguilar H., et al. Ursodeoxycholate (UDCA) inhibits the mitochondrial membrane permeability transition induced by glycochenodeoxycholate: a mechanism of UDCA cytoprotection. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272 (2): 930–938.
28. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin. Sci. (Lond).* 2011; 121 (12): 523–544.
29. Webster C.R., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Vet. Ther.* 2002; 3 (4): 474–484.
30. Dajani A.I., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab. J. Gastroenterol.* 2015; 16 (3–4): 99–104.
31. Dajani A.I., Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J. Clin. Cases.* 2020; 8 (21): 5235–5249.
32. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Shirokova E.N, et al. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies. *Drugs Real World Outcomes.* 2021; 8 (3): 369–382.

33. Тауки А.Н., Федоров В.Н., Куница З.А. и др. Сравнительная эффективность лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп при экспериментальном токсическом гепатите. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2010; 1: 66–73.
34. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 184 (12): 96–108.
35. Pinyopornpanish K. Ursodeoxycholic acid in liver cirrhosis: an evidence-based review. In: Qi X., Yang Y. (eds.). *Pharmacotherapy for liver cirrhosis and its complications*. Singapore: Springer, 2022.
36. Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci*. 2020; 242: 117175.
37. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Смирнова М.Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 1 (2): 22–34.
38. Gundermann K.J., Gundermann S., Drozdik M., Prasad V.G.M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2016; 9 (1): 105–117.
39. Valentino G., Zivko C., Weber F., et al. Synergy of phospholipid-drug formulations significantly deactivates profibrogenic human hepatic stellate cells. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (12): 676.
40. Dajani A.I., Abuhammour A. Agents for the treatment of fatty liver disease: Focus on essential phospholipids. *Drugs Ther. Perspect*. 2021; 37: 249–264.
41. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (8): 52–59.
42. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Шекатикина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 2: 130–135.
43. Chen L.P., Wu X.Q., Zhang Z.L., et al. Evaluate the effect of licorice on anti-liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Food Sci. Technol*. 2022; 42: e103321.
44. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (2): 34–43.
45. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/P03-12). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (3): 57–68.
46. Отчет о результатах клинического исследования. Открытое рандомизированное клиническое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики комбинированного лекарственного препарата Фосфоглив УРСО, капсулы (урсодезоксихолевая кислота 250 мг + глицирризиновая кислота 25 мг), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (Россия) у здоровых добровольцев.
47. Tsubota A., Kumada H., Arase Y., et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1999; 11 (10): 1077–1083.
48. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020; 15: 54–64.

### Rational Choice of Hepatoprotectors in the Treatment of Chronic Liver Diseases

S.N. Mekhtiev, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.A. Mekhtieva, PhD<sup>1</sup>, O.M. Berko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, St. Petersburg

<sup>2</sup> Gastroenterological Center "Expert", St. Petersburg

Contact person: Sabir N. Mehdiyev, sabirm@mail.ru

*The modern pharmacological industry provides healthcare professionals and patients with the widest choice of medicines (drugs) and biologically active additives. At the same time, the choice of the drug, in addition to the instructions for use and clinical recommendations, is influenced by personal experience of use (both the doctor and the patient), the cost of the drug, advertising and other factors. The Register of Medicines of Russia contains about 30 hepatoprotectors and their combinations, represented by more than 130 original drugs and their generics. This article presents data on the epidemiology of liver diseases in the world and in Russia, the general stages of the pathogenesis of liver lesions and the key points of application of drugs, as well as the role of a new hepatoprotector (a combination of ursodeoxycholic acid with glycyrrhizic acid) in the treatment of liver diseases.*

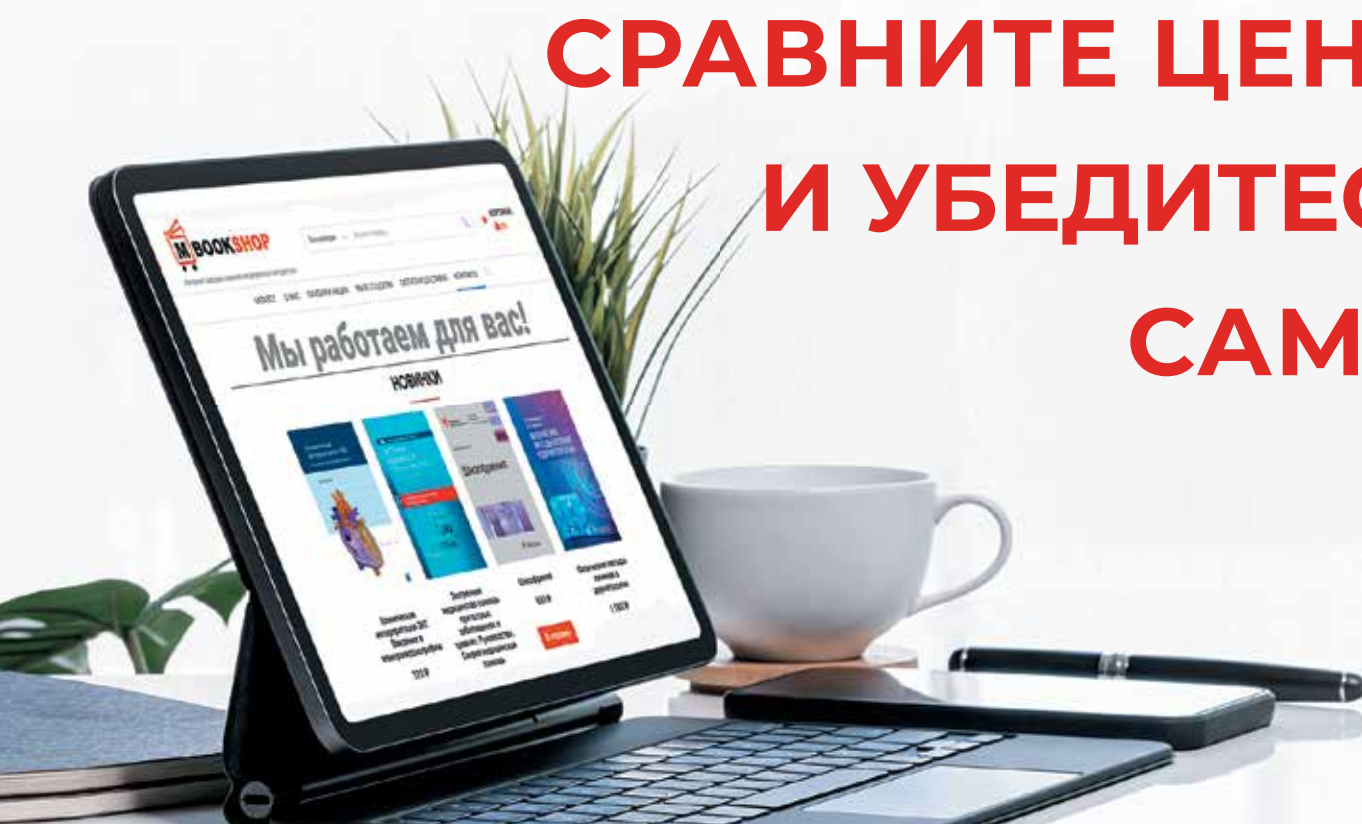
**Keywords:** hepatoprotectors, chronic liver diseases, Phosphogliv URSO



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**





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

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

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр колопроктологии  
им. А.Н. Рыжих, Москва

# Офтальмологические проявления воспалительных заболеваний кишечника

А.Н. Демченко<sup>1</sup>, А.В. Каграманова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, О.В. Князев, д.м.н., проф.<sup>1,3</sup>,  
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Демченко А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В., Парфенов А.И. Офтальмологические проявления воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-60-66

*В статье представлены современные данные о патогенезе, классификации и частоте офтальмологических внекишечных проявлений (ВКП) воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Раннее выявление ВКП с поражением глаз является важным аспектом ведения больных ВЗК, так как своевременная и эффективная терапия сочетанной иммуновоспалительной патологии оказывает положительное влияние на прогноз заболевания и снижает инвалидизацию больных ВЗК. В статье приведены сведения о методах диагностики офтальмологических проявлений ВЗК и лечении пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией. Взаимодействие гастроэнтерологов и офтальмологов является важным звеном в реализации мультидисциплинарного ведения пациентов с ВЗК и аутоиммунным увеитом. Применение генно-инженерных биологических препаратов помогает контролировать течение ВЗК и офтальмологических ВКП, что предупреждает развитие осложнений и улучшает качество жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, внекишечные проявления, увеит, иридоциклит

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), – хронические иммуновоспалительные заболевания неизвестной этиологии, характеризующиеся диффузным поражением слизистой оболочки толстой кишки при ЯК, трансмуральным и сегментарным поражением стенки желудочно-кишечного тракта на всем протяжении кишечной трубки при БК. ВЗК могут проявляться не только кишечными симптомами, но и такими разнообразными осложнениями, как токсическая дилатация, перфорация, кровотечение, формирование абсцессов, свищей, кишечная непроходимость, перианальные поражения, а также внекишечными проявлениями (ВКП). К ВКП относятся поражения глаз (увеиты, эписклерит), опорно-двигательного аппарата (анкилозирующий спондилит, периферические артриты), печени (первичный склерозирующий холангит), кожи (гангренозная пиодермия, узловатая эритема) и других органов.

## Механизмы развития ВЗК и ВКП

Причины и механизмы развития БК и ЯК до конца не понятны. На сегодняшний день известно, что ВЗК развиваются вследствие комплексного взаимодействия факторов окружающей среды (курение, стрессы, экология), микробных агентов (бактерии-комменсалы, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia coli*) и иммунной системы кишечника у генетически предрасположенных людей. В современном представлении о патогенезе ВЗК значительное место занимает функциональная дезорганизация иммунокомпетентных клеток, в частности Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17), продуцирующих цитокины. Известно, что при ВЗК происходит повышенная циркуляция цитокинов, которые продуцируются Т-хелперами типа I и II и стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет, регуляцию межклеточных связей при участии интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 4, 8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерферона. Существует мнение о немаловажном значении патогенной микрофлоры в развитии



ВЗК, основанное на клинической и морфологической картине, сходной с картиной течения желудочно-кишечных инфекций, например: *Yersinia* и *Mycobacterium tuberculosis* и атака болезни Крона, *Shigella* и *Campylobacter* и обострение ЯК. Имеются данные о взаимодействии грамотрицательной флоры кишечника и врожденного иммунного ответа. Немаловажную роль в патогенезе ВЗК играют лимфатическая система, жировая ткань, которые способствуют выработке цитокинов. В основе возникновения ВКП лежат иммунные процессы, заключающиеся в неправильной реакции иммунной системы в виде выработки антител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к собственным клеточным белкам, при этом повышается уровень иммуноглобулинов G, A (IgG, IgA) и ЦИК.

Также показано, что генетические факторы играют важную роль в развитии ВКП у пациентов с ВЗК. Имеются данные исследований 1994 г. на генетически восприимчивых моделях колита (трансгенных крысах), которые свидетельствуют о важной роли кишечной микрофлоры в активации иммунной системы против бактериальных антигенов слизистой толстой кишки [1]. Распределение антигенов по другим органам приводит к иммунной атаке на эти органы. Так, например, при поражении глаз происходит инфильтрация внутренних оболочек иммунными клетками (макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки) с последующей деструкцией ткани и развитием фиброза, неоваскуляризации, атрофии. Также имеются данные о том, что эпителиальный белок толстой кишки и изоформа человеческого тропомиозина (hTM5) экспрессируются в глазах, желчных протоках, коже, суставах [2, 3]. У пациентов с ЯК обнаружены аутоантитела в этих органах [3].

В настоящее время остается не ясным, почему у одних пациентов развиваются конкретные ВКП, а у других – нет, а также вследствие чего зачастую одновременно дебютируют ВЗК и ВКП. Это может объясняться общей генетической основой ВЗК и системного гранулематозного воспаления в других органах. На сегодня имеются данные о 163 локусах генов, ассоциированных с развитием ВЗК. Согласно данным исследований последних лет, возникновение увеита связано с мутациями в генах *NOD2* и *MICA* главного комплекса гистосовместимости класса I [4]. Также факторами, способствующими аутоиммунному воспалению слизистой кишечника, зачастую становятся антигены гистосовместимости, а именно *HLA-B27* – молекула, необходимая для передачи антигенов клеткам иммунной систе-

мы с целью идентификации антигенов. В совокупности данный комплекс является катализатором продуцирования цитотоксических Т-лимфоцитов, в дальнейшем повреждающих ткани, в которых расположен антиген *HLA-B27* [5].

### Классификации ВКП при ВЗК

Существует несколько классификаций внекишечных проявлений ВЗК. По патогенезу ВКП делятся на три группы (табл. 1):

- 1) возникающие вследствие системной «гиперсенситизации» – поражения суставов, глаз, кожи, слизистой рта;
- 2) возникающие вследствие бактериемии и антигенемии в портальной системе – поражения печени и билиарного тракта;
- 3) возникающие вторично при длительных нарушениях в толстой кишке – анемии, электролитные расстройства.

Согласно классификации А.И. Парфенова (2004) выделяют:

- 1) патогенетически связанные с воспалением кишечника артриты, афтозный стоматит, эписклерит, узловатую эритему и гангренозную пиодермию, которые не требуют специального лечения;
- 2) генетически связанные с *HLA-B27* анкилозирующий спондилит, сакроилиит, увеит, первичный склерозирующий холангит, которые требуют специального лечения;
- 3) связанные с нарушением всасывания мочекаменную и желчнокаменную болезни, анемию, нарушение свертывания крови и другие, которые также требуют специального лечения.

Частота ВКП у пациентов с ВЗК составляет от 20 до 74%. В швейцарском когортном исследовании у четверти пациентов ВКП выявляли до установления диагноза ВЗК [6, 7]. Тяжесть течения ВЗК обусловлена активно протекающими системными внекишечными проявлениями с поражением кожи, суставов, глаз, печени и желчных протоков, однако ВКП могут как проявляться в период ремиссии ВЗК, так и предшествовать установлению ВЗК.

### Поражения глаз при ВЗК

По данным разных исследований, поражения глаз при ВЗК встречаются у 20–30% пациентов с ВЗК, чаще у пациентов с БК. В 1925 г. впервые В. Crohn описал двух пациентов с язвенным колитом в сочетании с увеитом, кератитом и конъюнктивитом [8]. К основным офтальмологическим проявлениям относят: эписклерит (29%), склерит (18%), увеит –

Таблица 1. Внекишечные проявления и активность воспалительного заболевания кишечника

ВКП, связанные с активностью ВЗК	ВКП, не связанные с активностью ВЗК	ВКП, которые могут быть связаны с активностью ВЗК или протекают независимо
Узловатая эритема Эписклерит Артрит с поражением нескольких суставов Афтозный стоматит	Увеит Анкилозирующий спондилит	Первичный склерозирующий холангит Гангренозная пиодермия

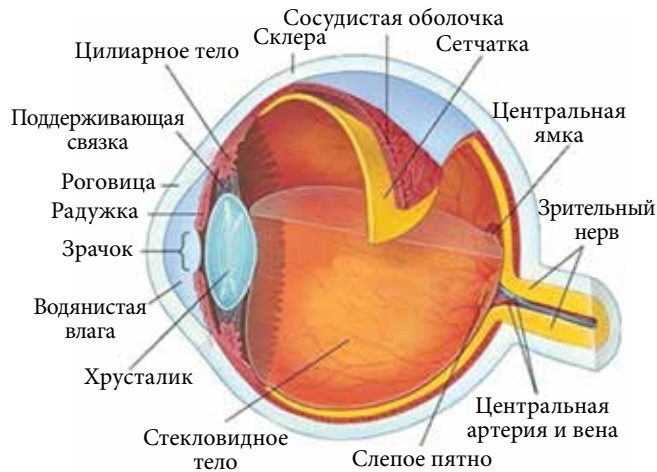


Рис. 1. Строение увеального тракта

17% (передний – 60%, панувеит – 30%), при этом увеит носит рецидивирующий характер и в 50% случаев сопровождается развитием гипопиона.

Увеит – это воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на сетчатку, ее сосуды и зрительный нерв [9]. Строение увеального тракта представлено на рис. 1.

Увеальный тракт – это сосудистая структура, расположенная между корнеосклеральной оболочкой и сетчаткой. Спереди он прочно связан со склерой в области склеральной шпоры, а сзади – со зрительным нервом. Состоит из трех частей: передней (радужная оболочка), центральной (цилиарное тело) и задней (особенно сосудистая оболочка и хориоидея). Анатомически и функционально увеальный тракт представляет собой единую цельную структуру [8].

Увеальный тракт обеспечивает питание, иннервацию глазного яблока, процессы аккомодации, движение зрачка и циркуляцию внутриглазной жидкости.

По данным К.М. Das, у 52,2% пациентов увеит был выявлен до установления диагноза ВЗК. У 26% пациентов симптомы ВКП возникали до установки диагноза ВЗК (в среднем за пять месяцев до установления – 0–25 месяцев). Также стоит отметить, что обострение увеита, как правило, сопровождается обострениями и воспалительного заболевания кишечника (в 78,5% случаев) [2]. По данным ряда исследований, риск развития воспаления сосудистой оболочки глаза увеличивается до 33% при наличии симптомов поражения суставов [6]. Мужчины страдают от поражения глаз чаще – в 8% случаев, женщины – в 4,7% [10]. По данным других авторов, у 11% от общего числа пациентов с БК был выявлен увеит, заболевание кишечника у пациентов с данным поражением глазного аппарата протекало тяжелее. Более 60% пациентов с перекрестом БК и увеита составили женщины. Склерит и задний

увеит чаще всего приводят к потере зрения, встречаемость указанного осложнения ограничивается 1% случаев. Имеются данные о 13 случаях заднего увеита с явлениями хориоидита до ретробульбарного неврита [4].

К другим глазным проявлениям можно отнести кератопатию, васкулиты сетчатки, мультифокальный хориоидит, неврит, окклюзии сосудов сетчатки [6]. Такие орбитальные проявления, как миозит, дакриoadенит, поражение орбитальной клетчатки, относятся к наиболее редким и носят спорадический характер, поэтому оценить частоту их встречаемости очень сложно [3].

На рис. 2 представлены и обобщены самые распространенные воспалительные заболевания глаз, а также офтальмологические осложнения ВЗК и последствия лечения.

## Патогенез поражения глаз

Патогенез воспалительных заболеваний глаз при ВЗК изучен недостаточно. На моделях мышей было показано, что ретиноспецифичные Т-клетки, которые вызывают воспаление увеального тракта, нуждаются в активации микробиотой кишечника, вероятно в результате перекрестной реактивации бактериальных антигенов [10], что подтверждает непосредственную взаимосвязь между микробиотой кишечника, распознаванием своих антигенов и воспалением в других органах. Однако специфичность антигенов Т-клеток, ответственных за ВКП у людей, никогда не изучалась. Вероятная взаимосвязь между активностью ВЗК и воспалением в других органах представлена разнообразием ВКП. В аспекте хоминга лимфоцитов тесную взаимосвязь между воспалением в разных органах, например увеитом или кожными проявлениями, можно объяснить существенной ролью эффекторных клеток с короткой продолжительностью жизни.

## Клиническая картина поражения глаз при ВЗК

Поражения глаз при ВЗК включают следующую симптоматическую картину: боль и жжение в глазах, зуд, слезотечение, фотофобию, отек и гиперемию, снижение остроты зрения. В конечном счете все перечисленное может приводить к слепоте.

При эписклерите воспалительный процесс затрагивает поверхностные слои склеры. Данное поражение глаз при ВЗК является наиболее часто встречаемым, а также ассоциированным с обострением БК или ЯК. Пациенты часто предъявляют жалобы на покраснение, жжение и зуд одного или обоих глаз. При склерите пациента беспокоят отечность, резкая боль и ограничение движений глазного яблока, наблюдаемые одновременно с активностью ВЗК [10, 11]. Одним из проявлений склерита является перфорирующая склеромаляция, которая может протекать бессимптомно и приводить к стафиломам склеры (увеличение степени экта-





Рис. 2. Поражение глаз при ВЗК

Таблица 2. Клинико-патологическая классификация А.С. Woods (1961)

Клинический признак	Гранулематозный увеит	Негранулематозный увеит
Начало	Скрытое хроническое течение	Внезапное острое течение
Течение	Хроническое	Острое
Инъекция	Нет/слабая конъюнктивальная	Выраженная смешанная или эписклеральная
Узелки Кеппе или Буссака на радужке	Встречаются часто	Не характерны
Роговичные преципитаты	От средних размеров до крупных, напоминают «бараний жир», непрозрачные, покрывают всю поверхность роговицы	Мелкие, пылевидные
Поражение заднего отдела	Часто	Редко

зии, истончение стенки). При длительном течении эписклерита в 46% случаев развивается вторичная глаукома [11]. Склеромаляция может развиваться при длительном применении глюкокортикостероидов (ГКС) [12]. Нередко обострение ВЗК протекает синхронно с явлениями конъюнктивита – покраснением глаз, жжением, зудом, фотофобией, слезотечением [13, 14].

Увеит может возникнуть до установления диагноза ВЗК и проявиться как во время обострения, так и в период ремиссии БК или ЯК [15]. В большинстве случаев увеит протекает бессимптомно [16]. Часто встречается сочетание увеита с поражениями суставов и кожи [13, 14]. При увеите воспаление затрагивает радужную оболочку, стекловидное тело, сетчатку, хориоидею. Продолжительное хрониче-

ское воспаление при увеите формирует внутриглазные слайки, следствием чего является возникновение глаукомы и катаракты [10].

По сведениям M.F. Schulman и A. Sugar, при ВЗК могут развиваться кератиты, проявляющиеся болью, фотофобией, слезотечением, чувством инородного тела [17]. Неврит зрительного нерва, приводящий к атрофии и ухудшению зрения, при ВЗК встречается редко [18].

### Классификация увеитов

Существует несколько классификаций увеитов: по анатомическому принципу, по характеру воспалительного процесса, по этиологическому фактору, а также по особенностям клинического течения (табл. 2-4).



Таблица 3. Классификация увеитов (IUSG)

Передний увеит	Ирит	
	Передний склерит	
	Иридоциклит	
Интермедиарный или промежуточный (срединный) увеит	Парс-планит	
	Задний циклит	
	Гиалит	
	Базальный ретинохориоидит	
Задний увеит	Хориоидит	фокальный
		мультифокальный
		диффузный (рассеянный)
	Хориоретинит	
	Ретинохориоидит	
	Нейроретинит	
Панувеит	–	

Таблица 4. Классификация рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN) (2005)

Тип	Основное место проявления воспаления	Терминология по анатомической локализации
Передний увеит	Передняя камера	Ирит, иридоциклит, передний циклит
Интермедиарный или промежуточный (срединный) увеит	Стекловидное тело	Парс-планит, задний циклит, гиалит
Задний увеит	Сетчатка/хориоидея	Хориоидит (фокальный, мультифокальный, диффузный (рассеянный)), хориоретинит, ретинохориоидит, ретинит, нейроретинит
Панувеит	Передняя камера, стекловидное тело, сетчатка или хориоидея	–

В основе классификации Международной группы исследования увеитов (IUSG) (1987) лежит анатомическая локализация поражения. Представленная классификация SUN в настоящее время является общепризнанной и наиболее часто используемой в практике.

### Клиническая картина и диагностика увеитов при ВЗК

Клинические проявления патологии глаз включают в себя: боль в глазу, которая может иррадиировать по ходу ветвей тройничного нерва – область зубов, щеки, носа, виска и лба; слезотечение, фотофобию, генерализованную головную боль; снижение остроты зрения; фотопсию, метаморфопсию; макропсию или микропсию; конъюнктивальную инъекцию; гиперемию радужки вплоть до изменения ее цвета; ухудшение зрения, слепоту. У пациентов с вышеуказанными жалобами следует активно выяснять наличие таких симптомов, как диарея с примесью слизи и крови, боль в животе, тенезмы, тошнота, рвота, снижение массы тела, периферические отеки, тромбозы, боль в крупных и мелких суставах, позвоночнике, появление

сыпи и бляшек на коже, повышение температуры тела, выраженная общая слабость. Следует также обратить внимание на наследственный анамнез (наличие у родственников ВЗК и других иммуноопосредованных заболеваний), а также наличие у самого пациента других ранее установленных аутоиммунных заболеваний [19, 20].

К необходимой лабораторной диагностике относятся прежде всего показатели крови: уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, СОЭ, С-реактивный белок, общий белок, альбумин, электролиты, показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой). Как неинвазивный метод диагностики ВЗК может быть использован анализ кала на кальпротектин [21].

С целью выявления системных заболеваний, ассоциированных с поражениями глаз, назначаются такие дополнительные лабораторные анализы, как ревматоидный фактор, наличие антигена HLA-B27, HLA-B51, антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к цитруллинированному пептиду двуспиральной ДНК, к нуклеосомам, кардиолипину; антифос-



фолипидные антитела. Физикальные исследование и инструментальная диагностика включают в себя проведение общего офтальмологического осмотра, измерение остроты зрения (визометрия), измерение внутриглазного давления (офтальмотонометрия), исследование щелевой лампы структур глаза (биомикроскопия), исследование сетчатки глаза (оптическая когерентная томография), исследование сосудов глаза и зрительного нерва (флюоресцентная ангиография, биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры, УЗИ, периметрия глаза) [9].

При эписклерите возникает локальная гиперемия поверхностного слоя склеры, проявляющаяся умеренной болезненностью и образованием вблизи лимба плоских округлой формы узелков, покрытых конъюнктивой. Эписклерит возникает одновременно на обоих глазах либо сначала на одном, затем на другом. Также эписклерит отражает активность воспаления слизистой кишечника и других внекишечных проявлений [4, 10]. Склерит – это воспаление средних и глубоких слоев склеры, характеризующееся сильной болью, припухлостью конъюнктивы, которое может приводить к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения [4]. При естественном освещении пораженные участки имеют фиолетовый цвет. Активное воспаление склеры также совпадает с воспалением в кишечнике. Существует такое проявление склерита, как некротизирующий передний склерит, протекающий без воспаления и каких-либо симптомов, что дает начало быстрому прогрессированию и образованию стафиломы, вторичной глаукомы (до 46%). Конъюнктивит – воспаление конъюнктивы глаза – часто сопровождается покраснением глаза, слезотечением, светобоязнью, зудом, жжением и болью. Увеит чаще сочетается с БК и другими ВКП, характеризуется внезапным острым началом, продолжительным течением и может привести к слепоте [4, 10].

### Лечение

Лечение поражений глаз при ВЗК должно заключаться в тесном взаимодействии специалистов – врачей-офтальмологов и гастроэнтерологов, а также проводиться с привлечением врачей других профилей – ревматологов, дерматологов, неврологов, флебологов и др. Такие пациенты нуждаются не только в назначении офтальмологом местной терапии, им необходим междис-

циплинарный подход для назначения терапии системными ГКС, топическими ГКС, иммуносупрессивной и биологической терапии. Так как в патогенезе ВЗК и ВКП, в том числе и поражения глаз, большую роль играет анти-ФНО-механизм, можно предположить достижение положительного эффекта в результате назначения препаратов-ингибиторов ФНО-α. Существуют данные, согласно которым анти-ФНО-терапия является эффективной при лечении ВЗК и ВКП. Так, инфликсимаб показал положительный эффект в 74%, адалимумаб – в 70% и цертолизумаба пэгол – в 56% случаев ВЗК и ВКП с поражением глаз. Лучшими «ответчиками» среди ВКП являлись больные ВЗК с псориазом, афтозным стоматитом, периферическим артритом, увеитом [9, 22, 23].

### Заключение

Выявление механизмов, которые запускают каскад воспалительных реакций в одном или нескольких органах у пациентов с ВЗК, остается открытым вопросом, ответ на который может открыть новые патогенетические пути развития ВКП и соответственно мишени для терапевтического воздействия. Активное выявление и своевременная диагностика офтальмологических внекишечных проявлений необходимы для предотвращения инвалидизации пациентов ВЗК. В свою очередь, улучшение общей и дифференциальной диагностики ВЗК у больных с воспалительными заболеваниями глаз и, следовательно, максимально более раннее назначение адекватной противовоспалительной терапии могут предупредить развитие тяжелых осложнений и повысить качество жизни больных в целом.

Лечение больных ВЗК с офтальмологическими проявлениями всегда должно проводиться с участием офтальмолога, и при рефрактерном к лечению воспалительном заболевании глаз следует в ранние сроки рассмотреть вопрос о назначении биологической терапии. Для реализации данного подхода необходимо еще более тесное взаимодействие врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут сталкиваться с больными с сочетанной иммуновоспалительной патологией. Необходимы дальнейшие исследования по оценке прогностических маркеров и предикторов развития ВКП при ВЗК, а также более активное применение биологической терапии у пациентов с ВЗК в сочетании с иммуновоспалительной патологией других органов и систем. ●

### Литература

1. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T., et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J. Exp. Med.* 1994; 180 (6): 2359–2364.
2. Das K.M. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 1–13.



- Geng X., Biancone L., Dai H.H., et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998; 114: 912–922.
- Harbord M., Annese V., Vavricka S.R., et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10 (3): 239–254.
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2004.
- Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 1982–1992.
- Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology*. 1991; 98: 480–484.
- Crohn B.B. Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *Am. J. Med. Sci.* 1925; 3: 335–352.
- Нероев В.В., Танковский В.Э. Увеиты (основные симптомы, лечение). М.: Триумф, 2019.
- Horai R., Zarate-Blades C.R., Dillenburg-Pilla P., et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive t cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity*. 2015; 43: 343–353.
- Клинические рекомендации. Неинфекционные увеиты. 2019.
- Обрубов С.А., Демидова М.Ю., Десягин М.В. и др. Патология глаз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 4: 73–77.
- Вэндер Дж.Ф. Секреты офтальмологии. Пер. с англ. Под общ. ред. Ю.С. Астахова. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
- Нестеров А.П. Принципы фармакотерапии воспалительных заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 1997; 1: 3–5.
- Banares A.A., Jover J.A., Fernandez-Guiterrez J.L. Bowel inflammation in anterior uveitis and spondylarthropathy. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1112–1117.
- Lyons J.L., Rosenbaum J.T. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondylarthropathy. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115 (1): 61–64.
- Korelitz B.L., Coles R.S. Uveitis (iritis) with ulcerative and granulomatous colitis. *Gastroenterology*. 1976; 52: 78–82.
- Levine J.B., Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1995; 24 (3): 633–646.
- Schulman M.F., Sugar A. Peripheral corneal infiltrates in inflammatory bowel disease. *Ann. Ophthalmol.* 1981; 13: 109–113.
- Walker J.C., Selva D., Pietrus G. Optic disc swelling in Crohn's disease. *Aust. NZJ. Ophthalmol.* 1998; 26: 329–332.
- Salmi M., Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 1998; 4: 149–156.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; (1): 6–30.
- Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 4–11.
- Vavricka S.R., Gubler M., Gantenbein C., et al. Treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the swiss IBD cohort study. *IBD*. 2017; 23 (7): 1174–1181.

## Ophthalmic Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases

A.N. Demchenko<sup>1</sup>, A.V. Kagramanova, PhD<sup>1,2</sup>, O.V. Knyazev, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>, A.I. Parfenov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow

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

*The article presents up-to-date data on the pathogenesis, classification and frequency of ophthalmic extraintestinal manifestations (OEM) of inflammatory bowel diseases (IBD). Early detection of OEM is an important aspect of the management of IBD patients, since timely and effective therapy of combined immuno-inflammatory pathology has a positive effect on the prognosis of the disease and reduces the disability of IBD patients. The article provides information on methods of diagnostic of ophthalmic manifestations of IBD and treatment of patients with combined immuno-inflammatory pathology. The close interaction of gastroenterologists and ophthalmologists is an important link in the implementation of multidisciplinary management of patients with IBD and autoimmune uveitis. The use of genetically engineered biological drugs helps to control the course of IBD and ophthalmic manifestations, which prevents the development of complications and improves the quality of life of patients.*

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, uveitis, iridocyclitis

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





# Заболевания пищевода и желудка: эволюция отношения врачей к психосоматическим аспектам клинических проявлений и лечения

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Заболевания пищевода и желудка: эволюция отношения врачей к психосоматическим аспектам клинических проявлений и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-68-72

*В лекции обсуждаются этапы эволюции теоретических представлений о психосоматизации в развитии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, рассматриваются практические вопросы диагностики и лечения пациентов с функциональными расстройствами.*

**Ключевые слова:** *пищевод, желудок, психосоматика, психоэмоциональные нарушения, вегетативная нервная система*

Отношение к идее психосоматизации как одной из составляющих патогенеза гастроэнтерологических заболеваний является чрезвычайно значимым как в медицине в целом, так и в сознании отдельных специалистов. Оно формирует не только идеологическую основу, но и вектор практических действий: направленность диагностического обследования, выбор лекарственных препаратов, характер взаимодействия с пациентом. Эволюцию отношения гастроэнтерологов к психосоматическим аспектам заболеваний можно условно разделить на три периода. Переход от одного из них к другому происходил постепенно по мере того, как внутри устоявшихся мнений рождалось и набирало силу новое представление. Границы между обсуждаемыми периодами размыты, и временные рамки можно обозначить лишь условно. Целесообразность выделения некоторой этапности эволюции обоснована необходимостью анализа опыта прошлого с целью осознанного отношения к вектору развития современной гастроэнтерологии.

## **Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки как психосоматическое заболевание**

Примерно пятьдесят лет назад внимание гастроэнтерологов в разделе заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта было сосредоточено на пациентах с язвенной болезнью, так как заболевание проявлялось сильными, особенно в ночное время, мучительными болями. В момент обострения болезни при наличии глубоких язвенных дефектов больших размеров течение болезни было чревато осложнениями (кровотечение, перфорация), что обуславливало необходимость экстренного оперативного вмешательства. Описаны случаи инвалидизирующих осложнений в виде нарушения

эвакуации пищи из желудка из-за стеноза привратника или грубой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки [1].

Язвенная болезнь считалась психосоматическим заболеванием [2], более того, входила в так называемую Чикагскую семерку классических психосоматических заболеваний. В первую очередь это относилось к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, обострения которой провоцировались эмоциональным перенапряжением в стрессовых ситуациях, особенно в весенне-осенний период с повышенной нагрузкой на адаптационные механизмы организма человека, в частности вегетативную нервную систему. Соответственно, лечебные мероприятия были направлены на купирование гастроэнтерологических симптомов через коррекцию вегетативной дисфункции и нормализацию психоэмоционального состояния.

Клинические проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки формируются вегетативной дисфункцией по типу парасимпатикотонии, что означает повышенное напряжение блуждающего нерва (вагуса) и проявляется в желудочно-кишечном тракте гиперсекрецией желудочного сока и нарушением моторики по гиперкинетическому типу. В таких случаях в качестве базового лечения назначали холинолитики (метацин, платифиллин, при сильных болях – атропин), блокирующие медиатор парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ацетилхолин и, как следствие, нормализующие активность блуждающего нерва. Результатом являлось снижение желудочной секреции и, как следствие, купирование болевого синдрома, нормализация моторики. Получаемый эффект нельзя назвать достаточным, но более сильных антисекреторных препаратов в тот период



не было. От безысходности в ряде случаев приходилось прибегать к кардинальной мере – снижению желудочной гиперсекреции оперативным путем (ваготомией или резекцией 2/3 желудка).

Воздействие на психический компонент патогенеза язвенной болезни осуществлялось назначением растительных седативных препаратов (отваров или настоев валерианы с добавлением других седативных трав). Психофармакологические препараты назначались реже. Это было «время бензодиазепинов», и вопрос привыкания к ним уже обсуждался открыто. Выбор препарата из группы нейролептиков фактически был ограничен эглонилом (сульпиридом), назначаемым чаще всего пациентам с трудно купируемыми ночными болями. Курсовое лечение психофармакологическими препаратами не практиковалось.

Стоит особо подчеркнуть, что признание нарушений адаптации как фактора патогенеза язвенной болезни было реализовано в нашей стране социальной поддержкой данной категории больных. На крупных предприятиях им предоставлялись бесплатные путевки в санатории гастроэнтерологического профиля, были организованы по месту работы профилактические курсы лечения весной и осенью, выдавались талоны на бесплатное диетическое питание, в ряде случаев решением медицинской комиссии больные освобождались от ночных смен. Проводимые мероприятия носили профилактический характер, обоснованный теоретическими взглядами на болезнь.

Если боль сопровождалась изжогой, отрыжкой воздухом, то такие симптомы относили к проявлениям язвенной болезни. Диагноза «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) в тот период не существовало. Изменения слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании выявляли нечасто, при этом степень их выраженности обычно была незначительной. Эрозии в пищеводе диагностировали редко, в основном у больных с большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Коррекция лечения в таких случаях заключалась в назначении масла облепихи и так называемых обволакивающих порошков с белой глиной. Нарушения моторной функции пищевода диагностировали крайне редко. В настоящее время трудно поверить, что пищевод мог когда-либо находиться вне поля зрения гастроэнтерологов. Но тем не менее это было так, все внимание в те годы уделялось пациентам с язвенной болезнью. К сожалению, вышеописанные методики лечения не привели к существенным результатам в терапии язвенной болезни и снижению интенсивности ее проявлений.

Кардинальному изменению ситуации способствовали два открытия конца прошлого века: первое – доказательство роли *Helicobacter pylori* (НР) в патогенезе язвенной болезни с последующей разработкой курсов антихеликобактерной терапии; второе – синтез эффективных антисекреторных препаратов с принципиально новым механизмом действия (блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы). Важность этих открытий, ознаменовавших начало нового периода в гастроэнтерологии, подтвердила гастроэнтерологическая практика – вышеописанная яркая клиническая кар-

тина язвенной болезни постепенно ушла в прошлое. На фоне данной динамики утратила свою силу и концепция психосоматизации, несмотря на то, что примерно 10% пациентов с язвенной болезнью имели заболевание, не ассоциированное с НР.

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века**

По мере снижения частоты и выраженности болевого синдрома у пациентов с язвенной болезнью постепенно набирал силу другой процесс – усиление интенсивности изжоги, возрастание ее частоты и значимости в клинической картине заболевания. Появившаяся примерно в это же время новая диагностическая методика (суточная рН-метрия) позволила детально изучить механизм развития изжоги [3]. Было не только доказано наличие гастроэзофагеального рефлюкса, но и обозначены параметры патологического рефлюкса (уровень кислотности рефлюктата, высота рефлюкса, его частота в сравнении с нормальными показателями), понятие клиренса очищения пищевода. Полученные результаты позволили обосновать введение ранее не существовавшего в гастроэнтерологии диагноза ГЭРБ. В рамках эволюции гастроэнтерологических представлений данный период можно охарактеризовать как перемещение фокуса внимания врачей на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

Анализ картины в целом, сопоставление отдельных показателей суточной рН-метрии с клиническими проявлениями заболевания позволили сформировать дифференцированный подход к лечению. Успеху лечения способствовали новые антисекреторные препараты с различными механизмами действия, их назначение стало базовым лечением ГЭРБ. Соответственно, периферические холинолитики перешли в разряд симптоматической терапии для пациентов с нарушениями двигательной функции пищевода. Несмотря на то что подтвердить связь ГЭРБ с хеликобактерной инфекцией не удалось, идея психосоматизации в рамках этиопатогенеза данного заболевания не рассматривалась. Психофармакологические препараты не входили в стандарты лечения ГЭРБ и назначались преимущественно в случаях чрезмерных психоэмоциональных реакций на болезнь.

В заключение описания данного этапа следует еще раз подчеркнуть, что на рубеже веков гастроэнтерология была успешной в плане лечения основных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта – язвенной болезни и ГЭРБ.

### **Фокус внимания на функциональных расстройствах пищевода и желудка**

Со временем на фоне благополучия вышеописанного периода стала наблюдаться тенденция к возрастанию числа пациентов с отсутствием позитивного результата лечения, и возник термин «рефрактерная ГЭРБ» с частотой выявления, по данным разных авторов, 10–40%. Детальные исследования позволили определить особенности проявления этого заболевания. В первую очередь для данных пациентов было характерно описание изжоги как мучительного ощущения, зачастую определяемого образно как «горит», «печет», «огонь» и т.п.



**Таблица 1. Спектр симптомов и их обозначение в рамках психиатрической терминологии**

Симптом	Термин
Ощущение необычного вкуса (в том числе кислоты) во рту	Парагевзия
Жжение слизистой оболочки ротовой полости (языка)	Гиперестезия (глоссодиния)
Изнуряющее ощущение кома в горле	Globus
Осиплость голоса	Дисфония
Частая звучная отрыжка	Аэрофагия
Навязчивое ощущение неприятного запаха изо рта	Халитоз
Эпизодическое ощущение нехватки воздуха с неудовлетворенностью вдохом	Гипервентиляционный синдром

Заслуживают внимания данные, свидетельствующие о том, что показатели суточной рН-метрии у этих пациентов находились в пределах нормальных значений. Сопоставление клинических и инструментальных показателей легло в основу предположения о наличии нерефлюксного механизма изжоги.

Дальнейшие наблюдения выявили, что в данной группе чаще, чем у пациентов с ГЭРБ в целом, имели место клинические признаки нарушения двигательной функции пищевода, что подтверждалось данными манометрии пищевода. И наконец, самое необычное состояло в том, что впервые были отмечены симптомы, которые ранее в гастроэнтерологической практике не встречались, в то время как они были хорошо известны как одно из проявлений психических нарушений (табл. 1).

Заслуживает внимания и тот факт, что описываемая симптоматика появлялась на фоне имеющихся у пациентов психоэмоциональных нарушений (чаще всего тревожно-депрессивного спектра). Поскольку при комплексном обследовании органическая патология в пищеводе и желудке не была выявлена, эти проявления были отнесены исключительно к функциональным расстройствам.

Аналогичную картину можно наблюдать и при функциональных нарушениях в других отделах желудочно-кишечного тракта. Особенно ярко данная ситуация отображена в разделе заболеваний кишечника, где функциональные расстройства стали крайне актуальной проблемой.

Рост числа функциональных гастроэнтерологических заболеваний отмечался не только в нашей стране, но и за рубежом. С целью поисков выхода из данной ситуации была создана рабочая группа, состоящая из гастроэнтерологов разных стран. Результатом работы явился документ (Римские критерии), определяющий теоретические подходы к пониманию этиопатогенеза функциональных заболеваний и вектор теоретически обоснованного обследования и лечения. Римские критерии обновляются по мере изменения теоретических и практических взглядов на проблему функциональных заболеваний. Начиная с 2016 г. гастроэнтерологи руководствуются в своей работе Римскими критериями IV пересмотра [4]. В данном документе представлена наиболее полная классификация функциональных расстройств органов желудочно-кишечного тракта.

К числу расстройств функции пищевода (раздел А) отнесены следующие нарушения: функциональная загрудинная боль пищевого происхождения, функциональная изжога, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе (globus), функциональная дисфагия. Гастроудоденальные нарушения классифицированы в разделе В, наиболее распространенным из них в настоящее время считается функциональная диспепсия.

Центральная идея современного варианта Римских критериев заключена в обозначении сути патогенеза функциональных расстройств как нарушения взаимодействия на оси «орган – нервная система». Это означает официальное признание неразрывной взаимосвязи сомы и психики, подтверждение их единства. Из конкретно обозначенной теоретической предпосылки к пониманию развития функциональных расстройств вытекает столь же четкое понимание вектора необходимых лечебно-диагностических мероприятий, проводимых у данной категории пациентов. Данное направление наиболее показательно у больных с функциональными расстройствами пищевода.

### Алгоритм диагностики и лечения функциональных заболеваний пищевода

В соответствии с Римскими критериями, диагностика (и, соответственно, лечение) должны идти в двух направлениях: оценка и коррекция нарушений в органах пищеварения и решение аналогичных задач в отношении функционирования нервной системы. При обследовании пациента стоит иметь в виду различную степень выраженности функциональных расстройств: от проявлений в одном органе, где изменения развиваются по типу *locus minoris resistencia* (психоэмоциональные нарушения при этом зависят от уровня личностной тревожности пациента), до функциональных нарушений в нескольких органах пищеварения или в органах других систем организма (психоэмоциональные нарушения в этих случаях всегда выражены в значительной степени).

### Гастроэнтерологическое обследование и лечение

Современные инструментальные методы, рекомендуемые для обследования пациентов с заболеваниями пищевода, включают в себя суточную рН-метрию (желательно суточную рН-импедансометрию), манометрию пищевода, эндоскопическое и рентгенологическое исследования верхних отделов пищеварительного тракта. Сопоставление клинических данных с результатами различных методик решает следующие задачи:

- исключение органической патологии (злокачественные новообразования, язвенная болезнь, ахалазия кардии);
- оценка состояния с точки зрения наличия или отсутствия ГЭРБ;
- выявление возможных нарушений моторной функции пищевода и при их наличии оценка характера дискинезии пищевода;
- выявление признаков, свидетельствующих о гиперсенситивности слизистой оболочки пищевода.

Анализ ситуации в целом является основой дифференцированного подхода к лечению. Современная га-





строэнтерология обладает большими возможностями воздействия на функциональные симптомы: снижение гиперсекреции и агрессивности желудочного сока, коррекция моторных нарушений, снижение гиперчувствительности слизистых оболочек пищевода и желудка, инактивация агрессивного действия желчи. Имеющиеся в распоряжении гастроэнтерологов группы препаратов с различными механизмами действия представлены в табл. 2.

Разнообразие представленных препаратов различного механизма действия в сравнении с гораздо менее эффективными возможностями гастроэнтерологического лечения в конце прошлого века впечатляет. Однако при этом невольно возникает вопрос: почему при таких разносторонних возможностях мы можем только временно улучшить состояние пациентов и не можем излечить их полностью? Логично предположить, что ответ связан с недостаточным использованием ресурса второго направления лечения, рекомендуемого Римскими критериями, – коррекции нарушений в функционировании нервной системы. Действительно, лечение не может быть ограничено даже самыми современными и эффективными гастроэнтерологическими препаратами. Результат такого лечения может быть позитивным, но кратковременным, с возможным последующим усугублением симптоматики. Стойкий же результат лечения может быть достигнут только при действии на причины заболевания, которые связаны с нарушениями нервной системы как части сбоя адаптации к меняющимся условиям жизни.

#### Оценка состояния нервной системы пациента

Состояние нервной системы должно рассматриваться с двух точек зрения: определение психоэмоционального статуса пациентов и выявление нарушений вегетативной нервной системы с учетом их взаимосвязи [5, 6]. Действительно, не вызывает сомнения, что психоэмоциональные нарушения сказываются на общем самочувствии и работе внутренних органов и, наоборот, вегетативная нестабильность всегда влечет за собой ухудшение психоэмоционального состояния.

В идеальном варианте диагностикой психоэмоциональных нарушений и их коррекцией должны заниматься специалисты службы психического здоровья. К сожалению, в настоящее время такая возможность есть не во всех лечебных учреждениях. Однако стоит отметить, что в последнее время ситуация начинает меняться в лучшую сторону – в реестр медицинских специальностей введена должность медицинского психолога, регламентированы его должностные обязанности, увеличивается количество ставок медицинских психологов в учреждениях, особенно в первичном медицинском звене. В крупных учреждениях Москвы, в частности в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова, разрабатываются вопросы психологического сопровождения пациентов с соматическими заболеваниями во время их стационарного лечения при тесном взаимодействии гастроэнтерологов и психологов [7].

Для изучения мнения врачей российского здравоохранения о роли и месте психолога в медицинском уч-

Таблица 2. Расширение возможностей гастроэнтерологического лечения заболеваний пищевода и желудка

Лечебное воздействие	XX век	XXI век
Антихеликобактерная терапия	–	Разработка наиболее эффективных курсов
Воздействие на гиперсекрецию желудочного сока	Холинолитики	H <sub>2</sub> -блокаторы гистаминовых рецепторов Ингибиторы протонной помпы
Снижение агрессивного воздействия желчи	–	Препараты урсодезоксихолевой кислоты
Снижение гиперчувствительности слизистых оболочек	Антациды Обволакивающие порошки с кальцием и белой глиной	Антациды, альгинаты Гастро- и эзофагопротекторы
Нормализация моторики	Холинолитики Спазмолитики Прокинетики	Новые препараты данных групп + холинолитический эффект психофармакологических препаратов

реждении было проведено онлайн-анкетирование 600 врачей [8]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что большинство (82%) врачей считают введение медицинского психолога в штат лечебных учреждений целесообразным и способным повысить эффективность их функционирования.

Аналогичные исследования были проведены и на начальных этапах интеграции психологов и врачей в медицине зарубежных стран. В частности, в исследовании, проведенном в Италии [9], только 46% врачей сочли это взаимодействие полезным, 7% обозначили его как затрудняющее работу, остальные врачи имели нейтральное мнение.

Одной из проблем взаимодействия врачей и психологов является недостаточное взаимопонимание из-за различий в терминологии, подходов к диагностике имеющихся нарушений, принципиально различных методов лечебного воздействия на пациента. Проблема взаимного обучения решается благодаря постоянному сотрудничеству и общению специалистов, а главное – взаимному интересу к повышению своей квалификации. Как вариант совместной работы стоит особо отметить проведение консилиумов в сложных диагностических случаях с обязательным сопоставлением результатов физического и психологического обследования в единое холистическое заключение о состоянии пациента и, как следствие, определение согласованного комбинированного лечения.

В соответствии с Римскими критериями, коррекция функциональных расстройств должна включать психофармакологическое лечение. У больных с функциональными нарушениями назначение психофармакологических препаратов решает две задачи: нормализацию психоэмоционального состояния и не менее важную задачу – вегетостабилизацию. В гастроэнтерологии используется холинолитический эффект психофармакологических препаратов, который значительно преобладает по силе в сравнении с применяемыми



ранее холинолитиками периферического действия. Холинолитическое действие присутствует у препаратов различных психофармакологических групп (небензодиазепиновые анксиолитики, нейролептики, антидепрессанты нового поколения – СИОЗС). Следует иметь в виду, что пациенты зачастую стараются уменьшить дозы принимаемого препарата, что мешает достижению клинического эффекта, и сократить продолжительность курса лечения, что, в свою очередь, может привести к скорому возобновлению симптоматики. Приверженность пациентов к психофармакологическому лечению – одно из важных условий, которое необходимо постоянно контролировать.

## Заключение

Отношение гастроэнтерологов к идее психосоматизации в патогенезе заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта за несколько прошедших десятилетий претерпело значительные перемены. Эволюционное развитие можно представить как путь от представления о язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в качестве классического психосоматического заболевания до относительного забвения данной теории в период приоритета гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни и, наконец, возврата к психосоматической идее в формате нарушений на оси «орган – нервная система» вследствие увеличения частоты и возникновения трудностей в лечении пациентов с функциональными расстройствами пищевода.

С позиций современного холистического подхода к оценке состояния пациента наличие функциональных нарушений в пищеварительной системе, сказывающихся на качестве жизни, свидетельствует о нарушении адаптации человека к меняющимся условиям его жизни. Деадаптация всегда имеет психофизиологические причины [10] и развивается одновременно по двум взаимосвязанным планам: психическая деадаптация (проявляется психосоматическими нарушениями (чаще всего тревожно-депрессивной симптоматикой), а сопровождающая ее физиологическая деадаптация заключается в нарушении нервно-эндокринной регуляции работы внутренних органов, приводящей к нарушению их функционирования. Соответственно, восстановление нарушенной адаптации должно также идти в двух направлениях, что может быть достигнуто благодаря взаимодействию врачей и специалистов службы психического здоровья. ●

## Литература

1. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987.
2. Дорохова Т.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в аспекте психосоматического подхода. Российский гастроэнтерологический журнал. 1998; 4: 111–112.
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2012.
4. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (1): 4–11.
5. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
6. Фирсова Л.Д., Полякова В.В. Вегетативная дисфункция у гастроэнтерологических пациентов: вопросы диагноза и лечения. Эффективная фармакотерапия. 1922; 18 (42): 72–77.
7. Фирсова Л.Д., Ивашкина М.Г., Савиных А.О. и др. К вопросу о взаимодействии гастроэнтеролога и психолога при лечении пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 8 (19): 122–127.
8. Абросимов И.Н., Заева З.О., Втюрина М.Б., Суркова И.М. Роль психолога в системе здравоохранения: анализ мнения врачей. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 3 (29): 22–33.
9. Tomai M., Esposito F., Rosa V. Psychologists in Italian hospital settings: an exploratory analysis of hospital physicians' representations and demands of psychological intervention. Interdisciplinaria. 2017; 34 (1): 5–23.
10. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1980.

## Diseases of the Esophagus and Stomach: Evolution of Doctors' Attitude to Psychosomatic Aspects of Clinical Manifestations and Treatment

L.D. Firsova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

*The stages of the evolution of theoretical ideas about psychosomatization in the development of diseases of upper digestive tract and practical issues of diagnosis and treatment of patients with functional disorders are discussed.*

**Keywords:** *esophagus, stomach, psychosomatics, psychoemotional disorders, autonomic nervous system, vegetative dysfunction*



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



<sup>1</sup> Петрозаводский  
государственный  
университет

<sup>2</sup> Республиканская  
больница  
им. В.А. Баранова,  
Петрозаводск

# Трудности лечения пациента с воспалительным заболеванием кишечника

О.Ю. Барышева, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, К.Е. Егорова<sup>2</sup>, А.М. Голубева<sup>2</sup>,  
Т.В. Куприна<sup>1,2</sup>, Н.Н. Везикова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
И.М. Марусенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Т.В. Варламова, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.Д. Варламова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Юрьевна Барышева, hosptherapy@mail.ru

Для цитирования: Барышева О.Ю., Егорова К.Е., Голубева А.М. и др. Трудности лечения пациента с воспалительным заболеванием кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-74-78

*Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к нозологиям, адекватное лечение которых позволяет достигнуть клинической и эндоскопической ремиссии заболеваний. В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при язвенном колите и болезни Крона у взрослых пациентов и детей. Однако ГИБП не всегда оказываются эффективными – существует первичная неэффективность, в связи с образованием нейтрализующих антител может развиваться вторичная неэффективность, а также непереносимость препаратов. Возникает вопрос выбора ГИБП у конкретного пациента. В статье приведен клинический случай молодой пациентки с язвенным колитом и раком молочной железы, обсуждаются особенности течения и подходы к терапии язвенного колита, а также выбор ГИБП, коморбидность ВЗК и онкологических заболеваний.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, рак молочной железы, лечение, устекинумаб

## Введение

В последние годы растет интерес как практикующих врачей, так и исследователей к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Это связано с ростом распространенности заболеваний, тяжестью патологии и коморбидностью пациентов, накопленным клиническим опытом наблюдения за больными, а также с величиной экономического бремени, которое в России для язвенного колита (ЯК) составило 2 460,49 млн руб., для болезни Крона (БК) – 1 415,40 млн руб., а затраты в среднем на одного пациента – 111 114 и 153 401 руб. соответственно [1].

ВЗК – группа аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых происходит повреждение органов и тканей вследствие гиперактивности собственной иммунной системы,

что приводит к воспалительно-деструктивному процессу в кишечнике, а также развитию широкого спектра внекишечных проявлений. Этим пациентам необходимы постоянная медикаментозная терапия, частые госпитализации, нередко они нуждаются в инвалидизирующем хирургическом вмешательстве. Современная концепция ведения пациентов с ВЗК заключается в своевременной диагностике, оценке факторов неблагоприятного прогноза, раннем назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), динамическом наблюдении за пациентами с регулярной оценкой эффективности и безопасности терапии. Основной целью терапии больных ВЗК является достижение клинической и эндоскопической, а возможно и гистологической ремиссии, предупреждение необратимых повре-



ждений и прогрессирования на ранних стадиях заболевания [2].

В арсенале врача-специалиста есть несколько групп лекарственных препаратов для терапии ВЗК – препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты (неселективные и селективные), а также ГИБП. Терапия ГИБП представляет собой целенаправленное («точечное») блокирование ключевых мишеней воспаления с помощью моноклональных антител и в настоящее время является наиболее эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК при неэффективности или зависимости от ГКС, неэффективности или непереносимости иммунодепрессантов, наличии внекишечных проявлений заболеваний [2–5].

В настоящее время обсуждаются факторы риска неблагоприятного течения ВЗК, определяющие потребность в ГИБП, однако выбор конкретного препарата всегда индивидуален [2–7].

Представленный клинический случай демонстрирует трудности терапии пациентов с ВЗК.

### Клинический случай

Больная 3., 1980 г. р. (42 года). Страдает ЯК с 2014 г., левосторонний вариант, терапия препаратом 5-АСК 3 г/сут с последующим снижением дозы с эффектом. Обострение в сентябре 2015 г. на фоне беременности 25 недель, на фоне терапии препаратом 5-АСК 3 г/сут достигнута ремиссия. Поддерживающая терапия препаратом 5-АСК 2 г/сут.

В последующем обострения повторялись ежегодно, купировались терапией с увеличением дозы препарата 5-АСК перорально, присоединением ректальных форм 5-АСК, курсов ГКС системно и ректально. Эндоскопический контроль в период обострений: картина ЯК с преимущественным поражением прямой кишки и ректосигмоидного отдела, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. В период ремиссии продолжена поддерживающая терапия препаратом 5-АСК в адекватных дозах (не менее 2 г/сут в зависимости от конкретного препарата).

Очередное обострение в мае 2020 г.: учащение стула до четырех раз в день, появление крови в стуле. Увеличение дозы месалазина ММХ до 4,8 г/сут привело к незначительному эффекту. Была госпитализирована для динамического обследования, проведения видеоколоноскопии (ВКС), коррекции терапии. По данным эндоскопии: ЯК, левосторонний, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. По данным гистологического исследования: в собственной пластинке слизистой оболочки умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток и эозинофилов, фолликулоподобные структуры без герминативных центров, мелкоочаговые кро-

воизлияния, преимущественно свежие. Выявляются достаточно многочисленные крипт-абсцессы. Продолжена терапия месалазином ММХ, добавлен азатиоприн 2 мг/кг веса – 100 мг/сут. С середины декабря 2020 г. отмечено обострение заболевания, стул многократный, тенезмы, гематохезия до шести раз в день, доза месалазина ММХ 4,8 г/сут, добавлены ГКС ректально – без эффекта, в последующем терапия преднизолоном с 23.12.2020, продолжена терапия месалазином 4,8 г/сут, азатиоприном 100 мг/сут. На фоне терапии появилась некоторая положительная динамика, но не достигнута клиническая ремиссия. Госпитализирована для оценки эндоскопической активности, решения вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). ВКС от 28.01.2021: ЯК, левосторонний, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру.

С учетом хронического и часто рецидивирующего течения ЯК, отсутствия ремиссии, несмотря на проводимую в полном объеме адекватную терапию, после обсуждения на врачебной комиссии 29.01.2021 принято решение об инициации ГИБТ. С января 2021 г. иницирована терапия голimumабом (терапия первой линии). Первоначально отмечено клинко-эндоскопическое улучшение с последующей потерей ответа, фекальный кальпротектин от 27.10.2021 – 417,2 мкг/г. ВКС от 26.11.2021: колоноскопия проведен в купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки, слизистая последней розовая, эластичная, высота ворсин сохранена. Баугиниева заслонка щелевидной формы, функционирует ритмично. В устье аппендикулярного отростка гиперплазированная слизистая, рельеф слизистой прослеживается. Биопсия № 1. Просвет толстой кишки на всем протяжении сохранен. Стенки кишки эластичные, складки расправляются, гаустрация сохранена, соответствует отделам. Слизистая правых отделов и поперечно-ободочной кишки розовая, эластичная, сосудистый рисунок сохранен. В нисходящей кишке слизистая с участками легкой гиперемии, мозаичная, с множественными белесоватыми нежными рубчиками. Контактной кровоточивости нет. Биопсия № 2. В проксимальных отделах сигмовидной кишки слизистая розовая, эластичная, с мелкими коричневыми вкраплениями (по типу меланоза). В дистальных отделах и прямой кишке слизистая отечна, гиперемирована, контактно кровоточит, сосудистый рисунок не прослеживается, с множественными эрозиями под светлым фибрином и плоскими язвами неправильной формы под светлым фибрином. Биопсия № 3. Патологоанатомическое исследование биопсийного материала 4-й категории сложности от 01.12.2021. Биопсия № 1: два биоптата слизистой оболочки толстой кишки с картиной



хронического неспецифического воспаления вне обострения, умеренно выраженной гиперплазией кишечных крипт. Высказано предположение о возможном формировании гиперпластического полипа. Биопсия № 2: два биоптата слизистой оболочки толстой кишки со следующими изменениями: в строме собственной пластинки резко выраженный фиброз, выраженная диффузная воспалительная инфильтрация (лимфоплазмноклеточная с примесью эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов), единичные лимфоидные фолликулы без светлых центров, признаки умеренно выраженного криптита, без крипт-абсцессов, уменьшенное количество кишечных крипт и бокаловидных клеток в них. Биопсия № 3: два фрагментированных биоптата слизистой оболочки толстой кишки со следующими изменениями: в строме собственной пластинки резко выраженный фиброз, выраженная диффузная воспалительная инфильтрация (с примесью эозинофильных и большого количества нейтрофильных гранулоцитов), распространяющаяся на прилежащий подслизистый слой, признаки выраженного криптита, без крипт-абсцессов, выраженное уменьшение количества кишечных крипт и бокаловидных клеток в них, во втором биоптате – атрофия крипт. К поверхности второго биоптата прилежат комочки некротических масс, инфильтрированных распадающимися лейкоцитами. Заключение: картина выраженного текущего воспаления, признаки прогрессирующего изъязвления. С учетом неэффективности терапии голимамубом принято решение о смене ГИБП. Принимая во внимание отсутствие внекишечных проявлений, имеющие данные об эффективности и безопасности терапии препарата [8], был выбран ведолизумаб (терапия второй линии), терапия инициирована в декабре 2021 г.

Клинически – некоторая положительная динамика. При контрольной сигмоскопии 06.06.2022: колоноскоп проведен в сигмовидную кишку, стенки отечные, гаустры не выражены, слизистая отечная, гиперемированная, с множественными точечными острыми эрозиями под светлым фибрином, выраженная контактная кровоточивость. Биопсия. Слизистая прямой кишки розовая, с участками легкой гиперемии, эрозивных изменений нет. Язвенный колит, левосторонний, обострение. Умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. Оптимизирована доза месалазина. С учетом железодефицитной анемии назначена терапия препаратами железа. На фоне терапии первоначально отмечена положительная клиническая динамика. Однако в последующем, несмотря на проводимую терапию ведолизумабом, месалазином ММХ, азатиоприном, появилась отрицательная динамика, лихорадка, частота стула увеличилась до 10 раз

в сутки с примесью крови, гемоглобин – 99 г/л, СОЭ – 85 мм/ч, СРБ – 45 мг/л. Констатирована тяжелая атака ЯК.

С учетом хронического и часто рецидивирующего течения заболевания, потери ответа на терапию двумя препаратами ГИБТ – голимамубом и ведолизумабом, тяжелой атаки принято решение о терапии препаратом третьей линии. 29.09.2022 инициирована терапия устекинумабом. После первой инфузии устекинумаба отмечены купирование лихорадки, урежение частоты стула, исчезновение гематохезии. В последующем терапия продолжена с достижением клинико-эндоскопической ремиссии впервые за последние три года.

В чем сложность ведения данной пациентки? У пациентки нет тяжелых атак, это не тотальный колит, ны отмечено хроническое, часто рецидивирующее течение заболевания и невозможность достижения стойкой клинико-эндоскопической ремиссии при терапии в рамках действующих рекомендаций при полном соблюдении пациенткой всех врачебных назначений. Также выявлено наличие сопутствующей патологии – в 2021 г. диагностировано злокачественное новообразование: люминальный В HER2-негативный мультифокальный рак верхненаружного квадранта правой молочной железы ST IIa T1N1M0, по данным гистологического исследования – инвазивная мультицентрическая карцинома молочной железы G2. Назначены четыре курса неоадьювантной химиотерапии по схеме AC + 12 введений паклитаксела. Полный клинический регресс. Оперативное лечение – подкожная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом от мая 2022 г. Лучевая терапия. Гормональная терапия: бусерелин-депо, тамоксифен.

В рамках обсуждения данного клинического случая стоит подробнее остановиться не на риске колоректального рака, а на связи с другими опухолевыми заболеваниями.

Так, по данным Sheba Medical Center, за 2010–2021 гг. 86 их 3811 пациентов были с предшествующими опухолевыми заболеваниями до терапии ВЗК, у 38 – опухоль имела место за шесть лет до диагностики ВЗК: рак молочной железы – у 9 (24%) пациентов, лимфома – у 7 (18%), меланома – у 6 (16%), лейкоз – у 4 (11%) пациентов. У 48 больных диагноз опухоли был выставлен после диагностики ВЗК, но до терапии ВЗК. Из 86 пациентов с ВЗК 38 (44%) получали тиопурины, 28 (32%) – ведолизумаб, 26 (30%) – анти-ФНО (фактор некроза опухоли). У 10 (9%) пациентов в последующем была обнаружена вторая опухоль. По результатам исследования сделаны выводы о том, что более распространенные опухоли солидные и гематологические, женский пол ассоциирован с повышенным риском второй



опухоли, терапия анти-ФНО повышает риск немеланомного рака кожи [9].

В исследовании, проведенном с 1991 по 2022 г. с участием 696 пациентов, у которых длительность ВЗК составляла шесть месяцев и более, опухолевые заболевания до диагностики ВЗК выявлены у 8 (1,1%), после диагностики ВЗК – у 13 (1,86%) пациентов. Основным фактором риска развития опухолей – возраст, достоверной зависимости от проводимой терапии не установлено [10].

Согласно результатам исследования, включавшего 1480 пациентов (129 из них были лица старше 60 лет, остальные в возрасте 18–59 лет; период наблюдения – январь 1998 г. – декабрь 2020 г., медиана наблюдения – 4,8 года), возраст является фактором риска развития опухолей (отношение шансов 26,9–9,51), в основном частота колоректального рака увеличивалась с возрастом старше 60 лет. Среди экстраинтестинальных опухолей чаще встречались гематологические опухоли и опухоли мочевыводящих путей (рак почки и мочевого пузыря). Показано, что пациенты старшей возрастной группы имели более короткую длительность болезни до выявления опухоли, короче период приема иммунодепрессантов, меньше внекишечных проявлений и выше риск канцер-ассоциированной смертности [11].

Предложена классификация коморбидности ВЗК и рака – опухолей, связанных с иммуносупрессией, – лимфомы, меланомы, немеланомного рака кожи, рака мочевыводящих путей и шейки матки, а также опухолей, связанных с воспалением, – колоректального рака, лимфомы тонкой кишки, анальной карциномы, холангиокарциномы [12].

В представленном клиническом случае выбор устекинумаба сделан на основании следующих аргументов:

1) устекинумаб (ингибитор регуляторных цитокинов интерлейкинов 12 и 23) обладает уникальным балансом системной эффективности и благоприятным профилем безопасности. В настоящее время устекинумаб рекомендован в качестве терапии первой и второй линии у пациентов с ЯК и демонстрирует высокую эффективность независимо от линии терапии. В рамках исследования UNIFI уже на второй неделе (самом раннем из запланированных визитов исследования) и на каждом последующем визите у большей доли пациентов, получавших устекинумаб, отсутствовали рек-

тальные кровотечения либо нормализовалась частота дефекаций по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [13];

2) клинического ответа в виде снижения оценки по шкале Мейо от исходного уровня на момент индукции (частота стула, ректальное кровотечение, результаты гибкой проктосигмоидоскопии и общая оценка врачом) на  $\geq 30\%$  и  $\geq 3$  баллов в сочетании со снижением оценки по подшкале кровотечения на  $\geq 1$  от исходного уровня на момент индукции либо оценки по подшкале ректального кровотечения 0 или 1 достигли 77,6% от общего числа пациентов на восьмой и 16-й неделях терапии [14];

3) в исследовании UNIFI впервые в качестве вторичной конечной точки, в отличие от других клинических исследований, изучали достижение гистологической ремиссии на фоне терапии устекинумабом. Было показано, что достижение гистологической ремиссии у пациентов с ЯК в индукционном периоде при назначении устекинумаба ассоциировано с лучшими результатами на 44-й неделе терапии [15]. Долгосрочная устойчивая клиническая ремиссия на 92-й неделе терапии достижима у 78,7–83% пациентов с ЯК [16];

4) профиль безопасности устекинумаба у пациентов с ЯК оставался благоприятным на протяжении трех лет наблюдения – при риске развития всех опухолей в группе плацебо 0,47 (0,06; 1,70) риск развития рака в группе терапии устекинумабом в режиме 90 мг подкожно один раз в 12 недель 0,87 (0,18; 2,55) и в группе терапии устекинумабом в режиме 90 мг подкожно один раз в восемь недель 0,64 (0,23; 1,39) [17];

5) частота злокачественных новообразований, включая немеланомный рак кожи, зарегистрированных на протяжении пяти лет наблюдения у бионаивных пациентов с ВЗК, была сопоставима с группой плацебо [18].

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день устекинумаб является эффективным препаратом для лечения больных с ЯК как в первой линии терапии, так и во всех последующих линиях терапии с сохранением эффективности, а также безопасным препаратом, в том числе в отношении пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 19–25.
2. Клинические рекомендации. Язвенный колит. 2020 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1).



3. Colombel J.-F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152 (2): 351–361.
4. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 54–62.
5. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohns Colitis*. 2010; 4 (1): 28–62.
6. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 445–463.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018; 6: 114–118.
8. Jovani M., Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (12): 1433–1443.
9. Shani U., Klang E., Ungar B., et al. Inflammatory bowel disease and malignancy – the outcome of patients with malignancy diagnosed before IBD diagnosis or IBD-targeted therapy P515 inflammatory bowel disease and malignancy – the outcome of patients with malignancy diagnosed before IBD diagnosis or IBD-targeted therapy. *J. Crohns Colitis*. 2022; 16 (1): i472–i472.
10. Istemihan Z., Çavuş B., Bardak A.E., et al. P316 inflammatory bowel disease and malignancy: what are the predictors of malignancy in inflammatory bowel disease? *J. Crohns Colitis*. 2023; 17 (1): i456–i457.
11. Wang Z., Zhang H., Yang H., et al. The incidence rate and risk factors of malignancy in elderly-onset inflammatory bowel disease: a Chinese cohort study from 1998 to 2020. *Front. Oncol*. 2021; 11: 788980.
12. Greuter T., Vavricka S., König A.O., et al. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020; 101 (1): 136–145.
13. Sands B.E., Abreu M., Baker T., Marano C. Early improvement after intravenous ustekinumab induction in patients with ulcerative colitis: results from the UNIFI induction trial: 689. *Am. J. Gastroenterol*. 2019; 114: S404.
14. Danese S., Sandborn W.J., Panaccione R., et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 1201–1214.
15. Vermeire S., et al. ... *EMJ Gastroenterol*. 2020; 9 (2): 2–8.
16. Sands B.E. Medication use and comorbidities among elderly as compared to younger patients with inflammatory bowel disease in the TARGET-IBD cohort. 15<sup>th</sup> Congress of ECCO; 12–15 Feb 2020; Vienna, Austria. Abstr. P565.
17. Abreu M.T. Normalisation of biomarkers and improvement in clinical outcomes in patients with Crohn's disease treated with risankizumab in the phase 3 ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY studies. 16<sup>th</sup> Congress of ECCO; July 8–10, 2021. Abstr. DOP83.
18. Danese S. Early modification of inflammatory burden through treatment with vedolizumab or adalimumab is predictive of long-term treatment success in patients with Ulcerative Colitis from the VARSITY Study. 17<sup>th</sup> Congress of ECCO; February 16–19; 2022. Abstr. P457.

## Difficulties in Treating a Patient with Inflammatory Bowel Disease

O.Yu. Barysheva, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, K.E. Egorova<sup>2</sup>, A.M. Golubeva<sup>2</sup>, T.V. Kuprina<sup>1,2</sup>, N.N. Vezikova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.M. Marusenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, T.V. Varlamova, PhD<sup>1</sup>, D.D. Varlamova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University

<sup>2</sup> V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk

Contact person: Olga Yu. Barysheva, hosptherapy@mail.ru

*Inflammatory bowel diseases (IBD) belong to nosologies, adequate treatment of which makes it possible to achieve clinical and endoscopic remission of diseases. Currently, numerous studies have been conducted confirming the effectiveness of genetically engineered biological drugs (GEBD) in ulcerative colitis and Crohn's disease in adult patients and in children. However, GEBDs are not always effective, there is the primary inefficiency, and due to the formation of neutralizing antibodies, secondary inefficiency may develop, as well as drug intolerance. There is a question of choosing a GEBD for a particular patient. The article presents the clinical case of a young patient with ulcerative colitis and breast cancer, discusses the features of the course and approaches to the treatment of ulcerative colitis, as well as the choice of GEBD, the comorbidity of IBD and oncological diseases.*

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, breast cancer, treatment, ustekinumab



# СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

## Скорость наступления эффекта

**Уменьшение боли** в животе и частоты дефекаций **уже на 1-й неделе** терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона<sup>1</sup> и **уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе** терапии при язвенном колите<sup>2,3</sup>

## Долгосрочная клиническая ремиссия

**3 из 4** пациентов на терапии препаратом Стелара® **сохраняют ремиссию** в течение не менее 3 лет при болезни Крона<sup>4</sup> и в течение не менее 2 лет при язвенном колите<sup>5</sup>

## Благоприятный профиль безопасности

Профиль **безопасности** устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации **сопоставим с плацебо** и препаратами селективного механизма действия<sup>6,8</sup>

## Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует **самую высокую выживаемость терапии** по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – **75%** пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии<sup>7</sup>

## Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК<sup>9-12</sup>



Janssen  
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения

[www.JanssenMedicalCloud.ru](http://www.JanssenMedicalCloud.ru)



БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019; 114: S404. DOI: 10.14309/1.ajg.0005922929298724. 4. Hanauer S.S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2019 Jun. 3; pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco-icc/zj110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672. 6. Adapted from Panaciano, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P961. 8. Lasa J.S., Oliveira P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. Feb; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1293(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: [https://cr.minzdr.gov.ru/schema/176\\_1](https://cr.minzdr.gov.ru/schema/176_1) (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: [https://cr.minzdr.gov.ru/recommend/193\\_1](https://cr.minzdr.gov.ru/recommend/193_1) (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-icc/zjz180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Bursich J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohns Colitis. January 2022. Vol. 16, Issue 1. P 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/zjzb178>.

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09

ции по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. **Международное непатентованное наименование** – устекинумаб. **Лекарственная форма** – раствор для подкожного введения. **Показания к применению.** **Бляшечный псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе ciclosporina, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Бляшечный псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазический артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псориазическим артритом (ПСА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Псориазический артрит у детей.** Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активным ювенильным псориазическим артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющим медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющим медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показанию «Бляшечный псориаз»), до 5 лет (по показанию «Псориазический артрит»), до 18 лет (по показанию «Болезнь Крона» и «Язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® – раствор для подкожного введения – предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® (концентрат для приготовления раствора для инфузий) в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезни Крона или язвенного колита возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является эффективным и эффективным.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

**Дети (6 лет и старше). Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Дети (6 лет и старше). Псориазический артрит.** Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела менее 60 кг составляет 0,75 мг/кг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с сопутствующим бляшечным псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головкружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (орфодиафрагмальная боль, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (буллы, анне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, малярия, артралгия), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (утолщение, эритема в месте введения). Боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения). **Постгравидационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе шок, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, организуемая пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пузырчатка, дерматит), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (утолщение, эритема в месте введения). **Особые указания.** **Инфекция.** Препарат Стелара® является селективным иммуносупрессивным, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара®, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препараты иммуносупрессивного действия могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** В исследовании у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммунодепрессантами или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. **Иммуноterapia.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлены.

Дата выпуска: февраль, 2023 СР-347498

На правах рекламы



# Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы

Е.А. Соколова, Е.В. Винницкая, д.м.н., С.Н. Бацких, к.м.н.,  
С.Г. Хомерики, д.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

Для цитирования: Соколова Е.А., Винницкая Е.В., Бацких С.Н. и др. Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 80–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-80-85

*Антимитохондриальные аутоантитела подкласса M2 (АМА-M2) при первичном билиарном холангите (ПБХ) в условиях холестаза рассматриваются как один из основных критериев диагноза, не требующего морфологического подтверждения. Однако выявление АМА-M2 у бессимптомных пациентов вызывает неоднозначность трактовки. Наряду с предположением о возможности наличия у таких пациентов доклинической стадии ПБХ, существует мнение о «здоровом носительстве» АМА-M2. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с высоким титром АМА-M2 без значимых клинических проявлений, с нормальным уровнем щелочной фосфатазы, с изменениями ткани печени, характерными для ПБХ, выявленными по результатам гистологического исследования. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость проведения биопсии печени для раннего выявления ПБХ у АМА-M2-позитивных пациентов, относящихся к группе риска.*

**Ключевые слова:** клинический случай, первичный билиарный холангит, щелочная фосфатаза, антимитохондриальные антитела, холестаз

## Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое, медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся негнойным деструктивным холангитом с поражением междольковых и септальных желчных протоков, которое при естественном течении приводит к билиарному циррозу [1, 2].

Этиология ПБХ до сих пор неизвестна. Патогенез носит сложный многофакторный характер и обусловлен иммуопосредованным взаимодействием генетических и эпигенетических факторов. Последние могут играть роль триггера (ведущее место занимают лекарственные препараты и инфекции) [3], под воздействием которого происходит нарушение иммунной толерантности и развитие аутоиммунной агрессии против эпителия желчных протоков с участием антимитохондриальных аутоантител

(АМА), расположенных на внутренней мембране митохондрией холангиоцитов [4].

АМА связываются с апикальной мембраной, на поверхности которой находятся белки HLA II класса [5], после чего происходят активация и повреждение Т-лимфоцитов, стимуляция продукции цитокинов [6], которые вызывают деструкцию эпителия желчных протоков [7, 8]. Описаны случаи выявления АМА у пациентов с острой печеночной недостаточностью, аутоиммунным гепатитом (АИГ) [9] и лекарственным повреждением печени [10], а также с аутоиммунными состояниями, не связанными с патологическими изменениями в печени, – системная красная волчанка, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром [11, 12].

Также может встречаться транзиторное повышение АМА при бактериальных и вирусных инфекциях (сифилис, острый и хронический миокардит) [13, 14].



У здоровых людей АМА могут выявляться с частотой до 1% [15, 16]. Описано девять паттернов антиген/антитело от М1 до М9. При этом высокоспецифичными для ПБХ являются АМА-М2, АМА-М4, АМА-М8, АМА-М9 [17–19]. Частота выявления АМА-М2 в сыворотке крови у больных ПБХ достигает 95% [20].

Тестами первого порядка для определения АМА-М2 являются непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на срезах печени/почек/желудка крыс (мышей) и НРИФ-Нер-2 (паттерн АС-21). Тестами второго порядка (подтверждающие тесты) являются иммуноферментный анализ, иммуноблот в составе профиля печеночных антител (liverblot) [21].

Согласно действующим рекомендациям, диагноз ПБХ основывается на наличии двух из трех следующих критериев:

- наличие антимиохондриальных антител (АМА-М2) или специфических антинуклеарных антител (АНА) – антител к растворимому ядерному белку (sp100) и интегральному мембранному гликопротеину (gp210);
- повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ);
- гистологические признаки ПБХ – наличие негнойного деструктивного холангита [22, 23].

Большинство пациентов с ПБХ с типичными проявлениями заболевания имеют повышенный уровень IgM в сыворотке крови.

Классический клинический фенотип ПБХ: женщина средних лет с изменением в биохимических показателях крови в виде повышения уровня ЩФ и/или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и положительными АМА-М2.

Однако помимо этого типичного представления в клиническом спектре заболевания описываются такие варианты ПБХ, как АМА-М2-негативный ПБХ, аутоиммунный перекрестный синдром – ПБХ с признаками АИГ. Отдельного внимания заслуживает «изолированная АМА-М2-позитивность» [24–26]. Это состояние, которое определяется выявлением АМА-М2 в сыворотке крови в диагностическом титре при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза [23, 27].

### Клиническое наблюдение

Пациентка К., 50 лет, поступила в отделение заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова в декабре 2022 г. с жалобами на умеренную общую слабость, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что в августе 2022 г. перенесла COVID-19, по поводу которого принимала азитромицин, Арбидол, парацетамол. Спустя месяц отметила появление общей слабости.

При лабораторном обследовании в сентябре 2022 г. обнаружено увеличение скорости оседания эритроцитов до 20 мм/ч, умеренное повышение маркеров цитолиза (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – до

пяти, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – до четырех верхних границ нормы (ВГН)). Синдром холестаза отсутствовал (уровень билирубина и ЩФ – в норме). HBsAg, anti-HCV не обнаружены. При исследовании антинуклеарных антител методом НРИФ на препаратах клеток Нер-2 (АНФ на Нер2) выявлен цитоплазматический тип свечения в титре 1:2560, повышение титра антимиохондриальных антител до 1:1280.

Больная отрицала прием алкоголя и вирусные гепатиты в анамнезе. По месту жительства была проведена терапия адеметионином в/в в дозе 400 мг № 7 – без эффекта.

Объективно (при поступлении): состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферических отеков нет. Сознание ясное. Неврологический статус – без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания – 14 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление – 122/66 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 68 уд/мин. Язык влажный, у края обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

В процессе стационарного обследования: в клиническом анализе крови значимых отклонений не выявлено. В биохимических показателях сохранялся минимальный синдром цитолиза (АЛТ – три ВГН, АСТ – 2,5 ВГН), минимальный синдром холестаза (ГГТП – 1,5 ВГН, ЩФ в рамках референсных значений), признаков гепатодепрессии не выявлено (альбумин, протромбин – без отклонений от нормы), в иммунограмме без отклонений (IgG, IgM – норма). Выявлено повышение АМА-М2 до 16,2 Ед/мл, АНФ на Нер2: 1/640 – тип свечения цитоплазматический (cut, АС 21).

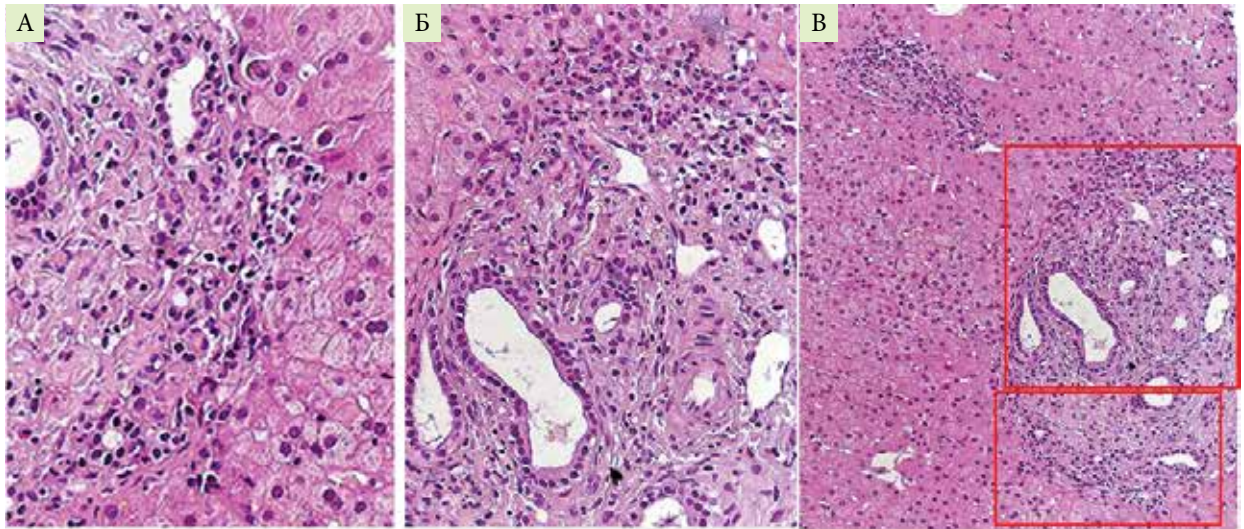
По данным УЗИ органов гепатобилиарной системы, признаков гепатоспленомегалии, билиарной и портальной гипертензии не выявлено.

На основании полученных результатов проводили дифференциальную диагностику между лекарственным повреждением печени, дебютом первичного билиарного холангита и аутоиммунного гепатита.

С учетом отягощенного лекарственного анамнеза и незначительного повышения ГГТП наиболее вероятным представлялся диагноз лекарственного повреждения печени или лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита.

Наличие антимиохондриальных антител было рассмотрено как эпифеномен, но все же это не позволяло полностью исключить наличие ПБХ.

С целью морфологической верификации диагноза пациентке была проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата: портальные тракты не расширены, некоторые из них слабо инфильтрированы лимфоцитами с небольшой примесью эозинофилов и макрофагов.



*Рис. 1. Гистологическая картина в печени пациентки К., 50 лет (окраска гематоксилином и эозином):  
А (× 300) – портальный тракт расширен, отмечаются гиперплазия и деструкция мелких желчных протоков;  
Б (× 500) – просветы протоков расширены, выраженная дистрофия клеток билиарного эпителия;  
В (× 500) – гиперплазия протоков по периферии портальных трактов*

В них наблюдается деструкция мелких желчных протоков. Между клетками эпителия протоков часто встречаются лимфоциты. Целостность пограничной пластинки не нарушена. В просветах расширенных синусоидов встречаются группы лимфоцитов. Мелкие внутридольковые смешанноклеточные инфильтраты без четких границ. Умеренно выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. Индекс стеатоза – 0. Индекс Knodell – 4 (0–3–1–0). Заключение: первичный билиарный холангит на стадии негнойного деструктивного холангита. Очаговый портальный и лобулярный гепатит низкой степени активности (рис. 1 и 2).

Таким образом, на основании наличия АМА-М2 в высоком титре и данных морфологического исследования установлен клинический диагноз: «Первичный билиарный холангит, АМА-М2-позитивный вариант».

Назначен прием препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) из расчета 13 мг/кг в сутки на постоянной основе, профилактический прием витамина D и препаратов кальция.

На фоне проводимой терапии достигнуто купирование астенического синдрома, лабораторно через три месяца отмечена полная нормализация биохимических показателей в крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ – в пределах референсных значений). Было рекомендовано продолжить терапию УДХК в прежней дозе.

### Обсуждение

Естественная история пациентов с изолированным повышением титра АМА остается плохо изученной, поскольку современные знания в этой области в значительной степени ограничены. Работы

по изучению изолированного повышения АМА-М2 начаты в конце XX века, однако данные достаточно противоречивы, и на сегодняшний день нет доминирующей точки зрения о том, находятся ли пациенты с изолированным повышением АМА-М2 в группе риска по развитию ПБХ, может ли являться данное состояние ранней, начальной формой ПБХ или это лишь эпифеномен.

Ряд скрининговых обследований доноров крови и здоровых субъектов демонстрирует выявляемость АМА у 0,07–9,9% в зависимости от используемых технологий и диагностических пороговых значений, а также от типа, возрастной и гендерной структуры обследуемых групп [16, 28, 29].

Распространенность, клинические характеристики и исходы заболевания у пациентов с антимитохондриальными антителами, но без клинических признаков ПБХ в основном неизвестны. Так, в литературе имеются данные о существовании особого варианта течения ПБХ с «доклиническим дебютом» в виде длительного бессимптомного носительства АМА-М2 у пациентов с отсутствием клинических и лабораторных признаков холестаза, в то время как в ткани печени уже имеются гистологические изменения, характерные для ПБХ. В 1996 г. в Великобритании описали группу (n = 29) бессимптомных пациентов с нормальным уровнем печеночных ферментов, в которой гистологические признаки ПБХ были выявлены примерно в 40% случаев. Медиана наблюдения составила 18 лет. В течение этого периода у 76% пациентов развились симптомы ПБХ, а у 83% были устойчиво измененные биохимические показатели холестаза. Однако ни у одного из них не развилась портальная гипертензия или цирроз печени, и ни один пациент не умер от ПБХ. Авторы сообщают, что прогрессирование

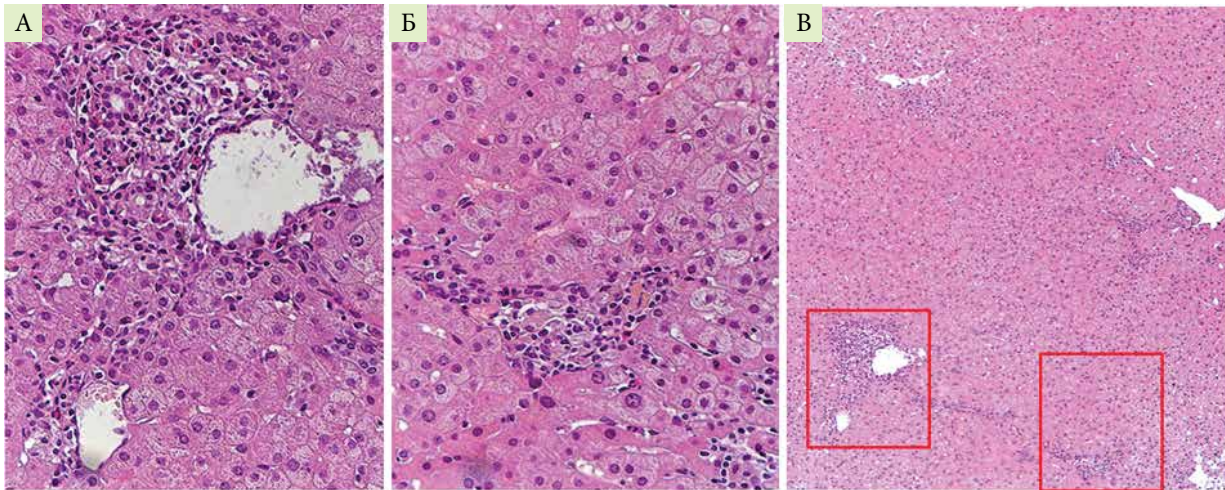


Рис. 2. Картина негнойного деструктивного холангита в биоптате печени пациентки К., 50 лет (окраска гематоксилином и эозином): А (× 90) – «пустые» портальные тракты; Б (× 500) – скопление макрофагов на месте деструкции желчных протоков; В (× 500) – деструкция мелких желчных протоков

заболевания у этих больных было очень медленным [30].

Несмотря на то что это исследование было проведено более 20 лет назад в отдельном медицинском центре на ограниченной территории с участием малого количества пациентов, авторы данной работы пришли к выводу о том, что наличие АМА-M2 неизбежно связано с развитием ПБХ.

В 2004 г. было показано, что в Японии (на период публикации) насчитывалось около 336,5 тыс. АМА-положительных лиц в возрасте от 30 до 59 лет. Число пациентов с симптоматическим ПБХ составило 2459 человек. Авторы заключили, что частота ПБХ с лабораторными и клиническими признаками холестаза среди АМА-позитивных лиц составляет всего около 0,73% [31].

Описанные факты указывают на то, что АМА-позитивные лица без клинических проявлений ПБХ и лабораторных признаков холестаза представляют большую неоднородную группу, требующую дальнейшего тщательного изучения.

В 2017 г. проведено французское крупномасштабное проспективное исследование, в котором оценивали риск развития ПБХ у АМА-позитивных лиц без установленного диагноза. Были отобраны 229 АМА-позитивных пациентов с неустановленным диагнозом. Распространенность АМА-позитивных пациентов без признаков ПБХ составила 16,1 на 100 тыс. человек. При наблюдении 92 (40%) из 229 пациентов (период наблюдения после выявления АМА-M2 составил семь лет) развитие ПБХ было зарегистрировано только у 9 (10%) из 92 пациентов, а пятилетняя частота развития ПБХ составила 16%. Биопсия печени при обнаружении АМА была проведена только в 19% случаев (n=29), и ни у одного из этих пациентов не было гистологических признаков, указывающих на ПБХ. Авторы указанного исследования сделали заключение

о том, что нарушение иммунной толерантности к митохондриальным эпитомам, специфичным для ПБХ, не обязательно приводит к возникновению заболевания [32]. Эти данные подтверждают результаты недавнего одноцентрового австрийского исследования, которое показало, что только у шести из 59 пациентов с изолированным повышением АМА прогрессировал ПБХ в течение шести лет [33]. Вместе с тем в 2019 г. китайские исследователи показали, что у 80% пациентов с положительным тестом на АМА и нормальным уровнем ЩФ при морфологическом исследовании печени выявляются признаки ПБХ. Авторы также акцентируют внимание на более благоприятном течении и медленном прогрессировании ПБХ у этих пациентов [34]. Эти данные согласуются с результатами анализа базы данных когортного исследования по ПБХ, в котором был проведен поиск пациентов с положительными антителами АМА-M2, нормальным уровнем ЩФ, которым была проведена биопсия печени. Гистологические препараты были централизованно просмотрены экспертом – патологом печени, а сыворотки повторно протестированы на АМА-M2 и АНА. Сделано заключение о высокой (80%) доле АМА-позитивных пациентов с нормальным уровнем ЩФ при ПБХ. Авторы также отметили потенциальную роль ГГТП в качестве биомаркера у пациентов с ПБХ с нормальными исходными уровнями ЩФ. Отмечено также, что более высокие титры АМА, повышенный уровень IgM и ЩФ, приближающийся к верхней границе нормы, являлись предикторами гистологически подтвержденного ПБХ [35].

В 2007 г. в Греции проспективно проведен скрининг АМА в сыворотке 306 родственников первой степени родства, обследованы 350 пациентов с подтвержденным диагнозом ПБХ и 196 здоровых лиц, которые были сопоставимы по возрасту, полу,



расе и месту жительства. Распространенность АМА у родственников первой степени родства пациентов с ПБХ и здоровых людей из контрольной группы составила 13,1 и 1% соответственно. Более высокая распространенность АМА была обнаружена у женщин (сестер (20,7%), матерей (15,1%) и дочерей (9,8%)), чем у мужчин (братьев (7,8%), отцов (3,7%) и сыновей (0%)). Идентификация и последующее тщательное динамическое наблюдение за родственниками первой степени родства пациентов с ПБХ позволили осуществить раннюю диагностику заболевания [36].

В целом среди общей когорты пациентов с положительными АМА, но нормальными показателями ЩФ и ГГТП без других признаков хронического повреждения печени в течение длительного периода наблюдения вероятность прогрессирования поражения печени невелика, и одной только АМА-позитивности недостаточно для диагностики ПБХ [37]. Следовательно, для таких пациентов рациональный подход состоит в регулярном биохимическом мониторинге и выполнении биопсии печени при появлении биохимических признаков холестаза (повышении ЩФ и/или ГГТП) для выявления ПБХ [27]. Для АМА-М2-позитивных пациентов, относящихся к группе риска (женщины среднего возраста или старше, родственники первой степени

родства больных ПБХ), по мнению авторов статьи, выполнение биопсии печени для ранней диагностики целесообразно без периода длительного наблюдения.

## Заключение

Подход к диагностике, лечению и наблюдению пациентов с выявляемым повышением АМА-М2, но без других лабораторных признаков или симптомов ПБХ является сложной задачей. В настоящее время нет достаточных клинических данных, чтобы рекомендовать профилактическое применение УДХК только для пациентов с АМА-позитивностью. Действующие рекомендации по диагностике ПБХ не охватывают все возможные варианты проявления ПБХ, что имеет большое значение для своевременного начала терапии и свидетельствует о необходимости коррекции.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует диагностическое значение АМА у пациентов без холестаза, относящихся к группе повышенного риска развития ПБХ, и указывает на необходимость безотлагательного выполнения биопсии печени в подобных ситуациях. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015; 386 (10003): 1565–1575.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol*. 2017; 67 (1): 145–172.
3. Invernizzi P., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis: bad genes, bad luck. *Dig. Dis. Sci*. 2012; 57 (3): 599–601.
4. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. The genetics of primary biliary cholangitis. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2019; 35 (2): 93–98.
5. Shimoda S., Harada K., Niuro H., et al. CX3CL1 (fractalkine): a sign post for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 567–575.
6. Hirschfeld G.M., Gershwin M.E. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Ann. Rev. Pathol*. 2013; 8: 303–330.
7. Harada K., Ozaki S., Gershwin M.E., Nakanuma Y. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 26 (6): 1399–1405.
8. Lleo A., Selmi C., Invernizzi P., et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 49 (3): 871–879.
9. Dalekos G.N., Lygoura V., Gatselis N. Variants of primary biliary cholangitis: an updated mini-review. *J. Autoim. Dis. Rheumatol*. 2018; 6: 21–28.
10. Homberg J.C., Stelly N., Abuaf N., et al. A new antimitochondrial antibody (anti-M6) in iproniazid-induced hepatitis. *Clin. Exp. Immunol*. 1982; 47 (1): 93–102.
11. Floreani A., Franceschet I., Cazzagon N., et al. Extra hepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2015; 48 (2–3): 192–197.
12. Meroni P.L., Harris E.N., Brucato A., et al. Anti-mitochondrial antibody type 5 and anti-cardiolipin antibodies in autoimmune disorders: studies on their association and crossreactivity. *Clin. Exp. Immunol*. 1987; 67 (3): 484–491.
13. Wright D.J.M., Doniach D., Lessof M.H., et al. New antibody in early syphilis. *Lancet*. 1970; 1 (7650): 740–743.
14. Klein R., Maisch B., Kochsiek K., et al. Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases. *Clin. Exp. Immunol*. 1984; 58 (2): 283–292.
15. Colapietro F., Lleo A., Generali E. Antimitochondrial antibodies: from bench to bedside. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2022; 63 (2): 166–177.
16. Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S., et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology*. 1998; 27 (3): 656–661.



17. Berg P.A., Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. *Dig. Dis.* 1992; 10 (2): 85–101.
18. Joshi S., Cauch-Dudek K., Heathcote E.J., et al. Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (4): 999–1002.
19. Tanaka A. Anti-mitochondrial autoantibodies – milestone or byway to primary biliary cholangitis? *Ann. Transl. Med.* 2017; 5 (3): 50.
20. Talwalkar J., Lindor K. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2003; 362 (9377): 53–61.
21. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55 (8): 2144–2161.
22. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019; 69 (1): 394–419.
23. You H., Ma X., Efe C., et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol. Int.* 2022; 16 (1): 1–23.
24. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38 (8): 887–913.
25. Dalekos G.N., Koskinas J., Papatheodoridis G.V. Hellenic Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (1): 1–23.
26. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018; 67 (9): 1568–1594.
27. You H., Duan W., Li S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Clin. Transl. Hepatol.* 2023; 11 (3): 736–746.
28. Omagari K., Rowley M.J., Whittingham S., et al. Autoantibodies to M2 mitochondrial autoantigens in normal human sera by immunofluorescence and novel assays. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11 (7): 610–616.
29. Turchany J.M., Uibo R., Kivik T., et al. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (1): 124–126.
30. Metcalf J.V., Mitchinson H.C., Palmer J.M., et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1996; 348 (9039): 1399–1402.
31. Shibata M., Onozuka Y., Morizane T., et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (3): 255–259.
32. Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 152–163.
33. Zandanell S., Strasser M., Feldman A., et al. Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up. *J. Intern. Med.* 2020; 287 (4): 395–404.
34. Sun C., Xiao X., Yan L., et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? *J. Autoimmun.* 2019; 99: 33–38.
35. Terziroli B.B., Stirnimann G., Mertens J., et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines. *J. Autoimmun.* 2021; 116: 102578.
36. Lazaridis K.N., Juran B.D., Boe G.M., et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46 (3): 785–792.
37. Duan W., Chen S., Li S., et al. The future risk of primary biliary cholangitis (PBC) is low among patients with incidental anti-mitochondrial antibodies but without baseline PBC. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (11): 3112–3119.

### Primary Biliary Cholangitis with Normal Alkaline Phosphatase Level: Clinical Case and Literature Review

E.A. Sokolova, E.V. Vinnitskaya, PhD, S.N. Batskih, PhD, S.G. Khomeriki, PhD, T.Yu. Khaymenova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Elena V. Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

*Antimitochondrial autoantibodies of the M2 subclass (AMA-M2) in primary biliary cholangitis (PBCh) under conditions of cholestasis are considered as one of the main criteria for diagnosis that does not require morphological confirmation. However, the detection of AMA-M2 in asymptomatic patients causes ambiguity of interpretation. Along with the assumption that such patients may have preclinical stage of PBCh, there is an opinion about the "healthy carrier" of AMA-M2. The article presents the clinical observation of a patient with the high AMA-M2 titer without significant clinical manifestations, the normal level of alkaline phosphatase, with changes in liver tissue characteristic of PBCh, revealed by the results of histological examination. Clinical observation demonstrates the need for liver biopsy for early detection of PBCh in AMA-M2-positive patients belonging to the risk group.*

**Keywords:** clinical case, primary biliary cholangitis, alkaline phosphatase, antimitochondrial antibodies, cholestasis



<sup>1</sup> Московский  
клинический научный  
центр им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Трудности диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита: клиническое наблюдение

И.В. Савина<sup>1</sup>, Е.А. Дубцова, д.м.н.<sup>1</sup>, М.А. Кирюкова<sup>1</sup>,  
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, Т.В. Журенкова<sup>1</sup>,  
Е.В. Парфенчикова, д.м.н.<sup>1</sup>, Л.В. Винокурова, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Савина, i.savina@mknc.ru

Для цитирования: Савина И.В., Дубцова Е.А., Кирюкова М.А. и др. Трудности диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 86–91.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-86-91

*Диагностика заболеваний поджелудочной железы представляет собой сложную задачу для врачей разных специальностей. Одним из самых сложных с точки зрения постановки диагноза является аутоиммунный панкреатит, так как он редко встречается и может протекать под маской псевдотуморозного панкреатита или новообразования поджелудочной железы. Сложность диагностики обусловлена схожей клинической картиной, аналогичными уровнями лабораторных маркеров и семиотикой по данным методов визуализации. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности постановки диагноза аутоиммунного панкреатита на раннем этапе заболевания.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный панкреатит, стероидная терапия, рак поджелудочной железы, дифференциальная диагностика

## Введение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) относят к редким заболеваниям поджелудочной железы (ПЖ). Реальная распространенность этого заболевания неизвестна. По некоторым данным, АИП составляет более 5–10% случаев панкреатита, а предполагаемая распространенность – примерно 1–2 на 100 тыс. человек [1, 2]. При этом приблизительно у 2% больных, оперированных по поводу опухоли ПЖ, диагностируют АИП [1]. Выделяют два типа АИП: 1) лимфоплазмозитарно-склерозирующий и 2) идиопатический протоковый центральный [3]. АИП первого типа рассматривают как одно из проявлений IgG4-ассоциированной патологии, а АИП второго типа системным заболеванием не является. Однако в 15–30% случаев АИП второго типа бывает связан с воспалительными заболеваниями кишечника, чаще – язвенным колитом [4]. АИП второго типа встречается значительно реже АИП первого типа, при этом их практически невозможно различить по данным визуализации и они имеют схожие клинические проявления. Однако считается, что АИП первого типа обычно более агрессивен и имеет более высокую частоту рецидивов после стероидной терапии [1]. Выделяют пять основных признаков АИП, наиболее полно характеризующих АИП первого типа: гистологический, дан-

ные визуализации, серологический, поражение других органов и ответ на стероидную терапию [5]. Гистологические признаки АИП первого типа – картина лимфоплазмозитарного склерозирующего панкреатита без гранулоцитарных эпителиальных поражений – муароформный фиброз, облитерирующий флебит и обильная инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками (более десяти в поле зрения при большом увеличении). АИП второго типа характеризуется гранулоцитарной инфильтрацией стенки протока и минимальной или отсутствующей инфильтрацией IgG4-позитивными клетками в ткани ПЖ [6]. По данным визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, эндосонография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и др.) определяется «колбасообразное» увеличение ПЖ при диффузной форме АИП, причем характерным отличительным признаком АИП первого типа при компьютерной томографии является гипохогенный ободок, отражающий фиброзно-воспалительные изменения с вовлечением перипанкреатической жировой ткани [7]. При диффузной форме АИП главный панкреатический проток (ГПП) не расширен, он может не визуализироваться. Возможно очаговое поражение ПЖ при АИП, в этом случае





необходимо проведение дифференциальной диагностики между АИП и раком ПЖ [8].

АИП первого типа считается проявлением IgG4-связанной склерозирующей болезни, и его серологическим признаком является повышение сывороточного иммуноглобулина G4 (IgG4). При этом повышение IgG4 выше нормы было выявлено также и при раке ПЖ, у больных хроническим панкреатитом, первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом или синдромом Шегрена [9]. Диагностически достоверным для АИП считается повышение уровня IgG4 более чем в два раза по сравнению с нормой. Однако описаны случаи АИП первого типа с типичными гистологическими признаками без повышения сывороточного IgG4. В связи с этим IgG4 нельзя считать абсолютным критерием для установления диагноза АИП [6].

Для АИП первого типа характерно вовлечение других органов, наиболее частые экстрапанкреатические поражения – склерозирующий холангит, грудная и брюшная лимфаденопатия, сиалоаденит, различные поражения легких, забрюшинный фиброз [10]. Воспалительные заболевания кишечника, как правило, не сопровождают АИП первого типа, тогда как АИП второго типа может иметь связь с язвенным колитом или болезнью Крона [11], а вовлечение других органов, как правило, не встречается.

Основным методом лечения АИП является применение кортикостероидов [12]. Глюкокортикоиды являются препаратами первой линии для индукции ремиссии, если нет противопоказаний к их применению [13]. Назначаются высокие дозы преднизолона: 30–40 мг/кг в сутки либо из расчета 0,6–1,0 мг/кг в сутки в течение двух – четырех недель с дальнейшим снижением по 5 мг каждые одну-две недели до поддерживающей дозы 5–7,5 мг/кг в сутки. Поддерживающая доза назначается, по данным различных авторов, от 12 недель до трех лет [6]. При этом единого мнения о продолжительности начальной и поддерживающей терапии у исследователей нет. Тем не менее у пациентов, успешно пролеченных стероидной индукционной терапией, может наблюдаться рецидив заболевания в 33% случаев. В этих условиях поддерживающая терапия низкими дозами стероидов в течение более одного года может снизить риск рецидива [14, 15].

Ремиссию АИП оценивают по ряду критериев: симптоматическая, серологическая ремиссия; нормализация размеров и структуры ПЖ; гистологическая и функциональная ремиссия [16, 17]. Окончательное разрешение серологических, рентгенологических, гистологических отклонений и клинических симптомов свидетельствует о полной ремиссии. Однако ввиду сложности выполнения биопсии ПЖ гистологическую ремиссию подтвердить достаточно сложно [18]. Поэтому на практике полной ремиссией считают клиническую, серологическую и восстановление размеров и структуры ПЖ по данным методик визуализации [16, 19].

У больных АИП в начале заболевания может развиваться экзокринная и/или эндокринная недостаточность ПЖ, однако эти функции ПЖ могут улучшаться на фоне стероидной терапии [20, 21].

### Клиническое наблюдение

В июне 2022 г. в отделение патологии ПЖ и желчевыводящих путей Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова был госпитализирован мужчина 51 года. При поступлении он предъявлял жалобы на общую слабость, изжогу, спастические боли в эпигастриальной области, усиливающиеся после еды, вздутие и урчание в животе, кашицеобразный стул до пяти-шести раз в сутки, снижение массы тела за год на 6 кг.

Из анамнеза известно, что в феврале 2021 г. после стрессовых ситуаций и перенесенной инфекции COVID-19 у пациента появились изжога, ощущение кома в горле. Мужчина обратился к гастроэнтерологу по месту жительства. Была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), по данным которой был выявлен эрозивный рефлюкс-эзофагит. По данным рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта были выявлены признаки нефиксированной аксиальной кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, диффузный эзофагоспазм первой степени, дискинезия двенадцатиперстной кишки. Гастроэнтерологом была назначена терапия ингибиторами протонной помпы и анксиолитиками. На фоне лечения изжога и ощущение кома в горле у пациента прошли.

В июне 2022 г. пациент отметил появление общей слабости, изжоги, боли в эпигастриальной области, усиливающейся после еды, вздутия и урчания в животе, кашицеобразного стула до пяти-шести раз в сутки. Также были предъявлены жалобы на снижение массы тела на 6 кг за последние несколько месяцев, в связи с чем обратился в клинику-диагностическое отделение МКНЦ. По данным биохимического анализа крови было выявлено наличие синдрома цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 306,6 (норма – до 50,0) Ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) – 119,6 (норма – до 50,0) Ед/л и холестаза: гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 841,4 (норма – до 55) Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 517,9 (норма 30,0–120,0) Ед/л, в связи с чем для дообследования и лечения пациент был госпитализирован.

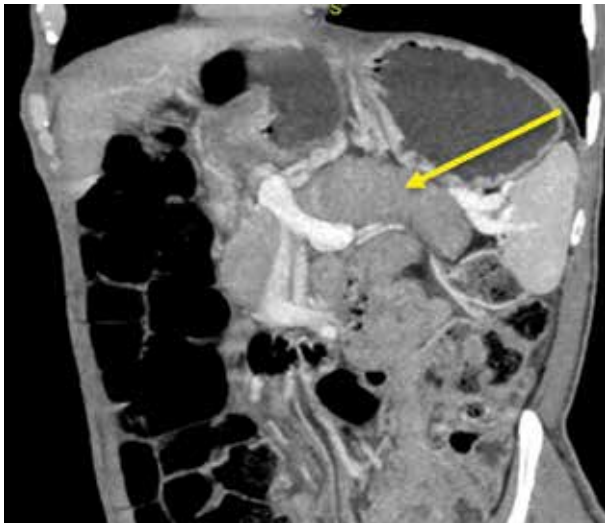
По данным объективного осмотра обращало на себя внимание болезненность в эпигастриальной области при глубокой пальпации.

Пациент не курит и не употребляет алкоголь. При поступлении в клиническом анализе крови значимых отклонений выявлено не было, а в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня амилазы крови до 155,4 (норма – до 100) Ед/л, липазы крови до 316,2 (норма – 0–60) Ед/л и нарастание маркеров холестаза: ГГТП до 935,9 Ед/л, ЩФ – 562,7 Ед/л; уровень билирубина был в пределах референсных значений. Также было отмечено повышение диастазы мочи до 1014 (норма – до 490) Ед/л. Уровень глюкозы и гликозилированный гемоглобин – в пределах нормы: 5,3 ммоль/л и 5,9% соответственно. Также было выявлено снижение фекальной эластазы Е1 до 2,4 (норма – более 200) мкг/г. СА 19-9 – в пределах референсных значений.

При ЭГДС выявлен атрофический гастрит. УЗИ органов брюшной полости: в брюшной полости и полости малого таза на момент осмотра свободной и осумкованной жидкости не выявлено. Печень в раз-



**Рис. 1.** УЗИ органов брюшной полости: образование округлой формы в проекции головки поджелудочной железы с неровным четким контуром, деформация общего контура железы размерами 36 × 33 × 32 мм



**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением: увеличенная в размерах поджелудочная железа по типу «колбасообразной» (головка – 32 мм, тело – 18 мм, хвост – 24 мм)

мерах увеличена: переднезадний размер правой доли – 158 мм, левой – 87 мм. Контур ровные, четкие, края округлены, структура паренхимы диффузно неоднородная, неравномерно повышенной эхогенности. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена – 11,7 мм. Внутривенные желчные протоки незначительно подчеркнуты, местами расширены до 2–3 мм. Гепатикохоледох диаметром до 8 мм в ретродуоденальном отделе, на уровне интрапанкреатической части сужается по типу «писчего пера» до 3 мм, стенки уплотнены, подчеркнуты гиперэхогенные, толщиной до 2 мм, в просвете эхогенная взвесь. Желчный пузырь увеличен (89 × 26 мм), по форме «бумеранга», стенки неравномерно утолщены, гиперэхогенные, содержимое неоднородное вследствие наличия пристеночного «замазкообразного» осадка. ПЖ увеличена в размерах, в основном за

счет головки, которая представлена гипоэхогенным образованием округлой формы с неровным четким контуром, деформирующим общий контур железы, размерами 36 × 33 × 32 мм, неоднородной солидной структуры. Данные изменения структуры в виде понижения эхогенности ткани представлены в дистальных отделах железы; тело – 21 мм, хвост – 27 мм. Контур на данных участках ровные/четкие, структура диффузно неоднородная, ГПП не дифференцируется. Заключение: признаки очагового образования головки ПЖ. УЗ-картина соответствует опухолевому процессу, однако с учетом распространенного характера изменений железы, отсутствия выраженной панкреатической гипертензии следует дифференцировать аутоиммунный характер изменений. Незначительно выраженная билиарная гипертензия с блоком на уровне интрапанкреатической части гепатикохоледоха. Хронический холецистит, сладжеобразование. Спленомегалия. Регионарная лимфаденопатия (рис. 1).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с контрастным усилением выявлена картина сглаженности контуров ПЖ и пониженного накопления контрастного препарата хвостом и локально перешейком железы, вероятно, в рамках обострения панкреатита; признаки билиарной гипертензии, участка сужения холедоха в интрапанкреатической части (стриктура?), гепатомегалии. Также в перешейке ПЖ определялся участок пониженного контрастирования размерами около 22 × 23 мм (рис. 2). Для детальной оценки билиарного дерева выполнена МРХПГ, по данным которой выявлено фрагментарное прослеживание холедоха в интрапанкреатической части, диаметр в терминальном отделе холедоха до 5 мм, просвет однородный. На расстоянии до 26 мм от терминального отдела холедоха отмечалось локальное нитевидное сужение на протяжении 6,7 мм просвета (вероятно, стриктура). ГПП прослеживался фрагментарно, просвет неравномерный – в хвосте до 4 мм, на остальном протяжении не расширен, боковые ветви единичные до 2 мм (рис. 3).

С учетом данных УЗИ (подозрение на новообразование ПЖ) и МСКТ (утолщение ПЖ без признаков очагового образования и участок пониженного контрастирования в перешейке) следующим этапом в рамках дифференциально-диагностического поиска было решено провести эндоскопическую ультрасонографию.

При исследовании были выявлены признаки воспалительных изменений паренхимы ПЖ (АИП); утолщение стенок гепатикохоледоха (признаки холангита); увеличение лимфатических узлов по ходу гепатодуоденальной связки (рис. 4, 5).

Получены результаты анализа крови: IgG4 – 10,8 (норма – 0,1–1,35) мг/мл.

Таким образом, по клиническим проявлениям, данным визуализации, вовлечению других органов и результатам определения уровня IgG4 пациенту был установлен диагноз: «IgG4-ассоциированное заболевание: хронический АИП, ассоциированный с IgG4. Хронический холангит, ассоциированный с IgG4. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы тяжелой степени».

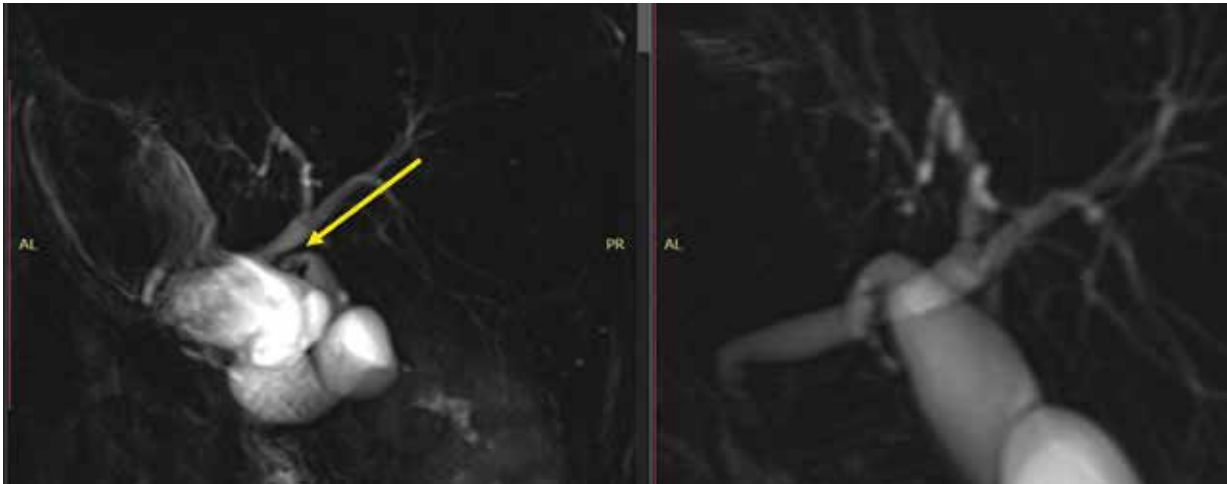


Рис. 3. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: локальное нитевидное сужение холедоха

Индукция ремиссии проведена метилпреднизолоном 26 мг в сутки в течение восьми недель с последующим снижением дозы по 4 мг в неделю. Дополнительно назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой 750 мг в сутки, а также панкреатином в капсулах с минимикросферами в суточной дозе 150 000 Ед. В сентябре 2022 г. пациент был повторно обследован в МКНЦ.

Боли в верхних отделах живота прошли, стул нормализовался, пациент прибавил в весе 3 кг.

В контрольных лабораторных исследованиях (клиническом и биохимическом анализах крови) – без клинически значимых отклонений. Фекальная эластаза составила 42 мкг/г при норме более 200.

Уровень IgG4 на фоне лечения снизился с 10,8 до 4,1 г/л (норма – 0,1–1,35).

При контрольной МСКТ брюшной полости с контрастным усилением отмечено уменьшение размеров ПЖ и выраженности инфильтрации парапанкреатической клетчатки. Дольчатость структуры железы с тенденцией к восстановлению (рис. 6).

По данным МРХПГ расширения ГПП не отмечалось.

На момент повторного обследования пациент получал метилпреднизолон в дозе 20 мг в сутки. Далее было рекомендовано продолжить снижение дозы на 4 мг каждые две недели до поддерживающей дозы 4 мг в сутки. Пациент повторно обследован через четыре месяца. Жалоб не предъявлял. Отмечал хорошее самочувствие и прибавку в весе 7 кг. В клиническом и биохимическом анализах крови все показатели были в пределах референсных значений. С-пептид – 1,45 (норма – 1,1–4,4) нг/мл; IgG4 – 2,5 г/л.

По данным МСКТ, отмечались нормализация размеров и выравнивание структуры ПЖ до более однородной, регресс гиподенсного участка в перешейке железы и уменьшение размеров гиподенсного участка в хвосте железы, отсутствие билиарной гипертензии (рис. 7).

Пациент выписан с рекомендациями продолжения приема поддерживающей дозы метилпреднизолона 4 мг в сутки в течение года.



Рис. 4. Эндоскопическая ультрасонография: утолщение стенок общего желчного протока



Рис. 5. Эндоскопическая ультрасонография: поджелудочная железа со сниженной эхогенностью паренхимы с гиперэхогенными включениями

### Обсуждение

На первом этапе диагностики было заподозрено новообразование ПЖ вследствие схожих с опухолью проявлений, таких как общая слабость, боль в эпигастриальной области, снижение массы тела при нарастании в крови маркеров



**Рис. 6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением (контроль 1): уменьшение размеров поджелудочной железы и снижение выраженности инфильтрации парапанкреатической клетчатки



**Рис. 7.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением (контроль 2): нормализация размеров поджелудочной железы и отсутствие билиарной гипертензии

холестаза [22]. По данным УЗИ было заподозрено наличие очагового образования головки ПЖ и незначительно выраженная билиарная гипертензия с блоком на уровне интрапанкреатической части гепатикохоледоха, что в сочетании с повышением маркеров холестаза свидетельствовало о наличии механического препятствия оттоку желчи. Проводили диагностический поиск, в дифференциально-диагностический ряд были включены новообразо-

вание панкреатобилиарной зоны, псевдотуморозный панкреатит, АИП. Для установления диагноза потребовался весь спектр инструментальных исследований (МСКТ брюшной полости с контрастным усилением, МРХПГ, эндоУЗИ) и серологические исследования.

С учетом данных визуализации и диагностически значимого повышения уровня IgG4, гистологического подтверждения диагноза не потребовалось. Пациенту была назначена стандартная стероидная терапия [23] для индукции ремиссии. Согласно опыту некоторых японских и корейских ученых [24], а также отечественных авторов [25], длительность лечения составила восемь недель, после чего суточная доза постепенно снижалась. При контрольных обследованиях зафиксирован положительный ответ в виде уменьшения размеров ПЖ и нормализации размеров главного панкреатического протока по данным визуализации. Отмечено снижение уровня IgG4 с 10,8 до 2,5 г/л. Таким образом, ответ на стероидную терапию подтверждает диагноз АИП, согласно критериям HISORT [5]. У пациента на фоне лечения было отмечено повышение уровня панкреатической эластазы в кале с 2,4 до 42,2 мкг/г, что могло свидетельствовать о некотором улучшении функции ПЖ. Факт улучшения экзо- и эндокринной функций ПЖ на фоне стероидной терапии продемонстрирован проведенными ранее исследованиями Т. Kamisawa и соавт. [22], L. Frulloni и соавт. [21] и др. Следует заметить, что у нашего пациента не было зафиксированного нарушения углеводного обмена, то есть эндокринная функция ПЖ не была нарушена.

В результате лечения была достигнута клиническая ремиссия (нормализация уровня маркеров холестаза, разрешение клинических симптомов), серологическая ремиссия (снижение уровня IgG4 ниже диагностического титра) и нормализация размеров ПЖ по данным УЗИ и МСКТ. В данном случае можно говорить о полной ремиссии [16]. В настоящее время пациент получает поддерживающую терапию 4 мг метилпреднизолона в сутки. С учетом хорошей переносимости, отсутствия побочных эффектов и данных о высокой вероятности рецидива [26] запланировано продолжить лечение поддерживающей дозой метилпреднизолона в течение трех лет.

Представленное наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики АИП и новообразования ПЖ, имеющих сходную клиническую картину в виде слабости, снижения массы тела, явлений холестаза как признака обтурации желчных путей и характерные сонографические проявления. Диагноз был установлен на начальной стадии заболевания, а назначенное лечение подтвердило диагностическую концепцию и позволило быстро достигнуть ремиссии. ●

## Литература

1. Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: epidemiological aspects and immunological considerations. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (25): 3825–3836.
2. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int. J. Rheumatol.* 2012; 2012: 358371.
3. Sah R.P., Chari S.T., Pannala R., et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010; 139: 140–148.



4. Nista E.C., De Lucia S.S., Manilla V. Autoimmune pancreatitis: from pathogenesis to treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (20): 12667.
5. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 (18): 39–41.
6. Blaho M., Dítě P., Kunovský L., Kianička B. Autoimmune pancreatitis – an ongoing challenge. *Adv. Med. Sci.* 2020; 65: 403–408.
7. Vasaitis L. IgG4-related disease: a relatively new concept for clinicians. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 27: 1–9.
8. Lee S., Kim J.H., Kim S.Y., et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (12): 5267–5274.
9. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (10): 732–738.
10. Fujinaga Y., Kadoya M., Kawa S., et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76 (2): 228–238.
11. Lorenzo D., Mairea F., Stefanescu C., et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (1): 59–67.
12. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014.
13. Löhr J.-M., Beuers U., Vujasinovic M. et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* 2020; 8 (6): 637–666.
14. Tacelli M., Celsa C., Magro B., et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17 (6): 1061–1072.e8.
15. Nista E.C., De Lucia S.S., Manilla V., et al. Autoimmune pancreatitis: from pathogenesis to treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (20): 12667.
16. Chari S.T., Murray J.A. Autoimmune pancreatitis, part II: the relapse. *Gastroenterology.* 2008; 134 (2): 625–658.
17. Kim H.M., Chung M.J., Chung J.B. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas.* 2010; 39 (5): 555–560.
18. Song M.H., Kim M.H., Lee S.K., et al. Regression of pancreatic fibrosis after steroid therapy in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2005; 30 (1): 83–86.
19. Виокурова Л.В., Дубцова Е.А., Быстровская Е.В. и др. Трудности диагностики и критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита. *Терапевтический архив.* 2013; 85 (2): 61–64.
20. Kamisawa T., Egawa N., Inokuma S., et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas.* 2003; 27 (3): 235–238.
21. Frulloni L., Scattolini C., Katsotourchi A.M., et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatol.* 2010; 10 (2–3): 129–133.
22. Kamisawa T., Imai M., Chen Y.P., et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas.* 2008; 37 (3): e62–67.
23. Matsubayashi H., Ishiwatari H., Imai K., et al. Steroid therapy and steroid response in autoimmune pancreatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21 (1): 257.
24. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K., et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2008; 43 (6): 403–408.
25. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011.
26. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., et al. Research committee for intractable pancreatic disease and Japan pancreas society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J. Gastroenterol.* 2010; 45 (5): 471–477.

## Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis

I.V. Savina<sup>1</sup>, E.A. Dubtsova, PhD<sup>1</sup>, M.A. Kiryukova<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, T.V. Zhurenkova<sup>1</sup>, E.V. Parfenchikova, PhD<sup>1</sup>, L.V. Vinokurova, PhD<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Irina V. Savina, i.savina@mknc.ru

*Diagnosics of pancreatic diseases represents a difficult task for doctors in multiple fields. Autoimmune pancreatitis is one of the hardest to diagnose among other pancreatic diseases, as it is a rare disease and can mimic groove pancreatitis or pancreatic cancer. Similar manifestation, laboratory changes pattern, and data of imaging methods become peculiarities of differential diagnosis. The article presents a clinical case of difficulties in diagnosing autoimmune pancreatitis at its early stages.*

**Keywords:** autoimmune pancreatitis, steroid therapy, pancreatic cancer, differential diagnosis



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



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области



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

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

# **Осенняя школа кислотозависимых заболеваний**

**14 ноября 2023 года**

формат проведения: очный с онлайн трансляцией

место проведения: Санкт-Петербург, отель «Введенский»,  
Большой проспект П.С., д. 37, конференц-зал «Введенский»



<https://ogig.mediator.cloud/2023-11-14>



# «КРАСНЫЕ ФЛАГИ» ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ГАСТРИТ<sup>1</sup>

Не забудьте проверить пациента на наличие «красных флагов» в период до проведения тестирования на *H. pylori*, так как они могут быть признаками тяжелых заболеваний



**Онкологические заболевания**  
в семейном анамнезе



**Анемия**



**Дисфагия** (нарушение  
прохождения пищи по пищеводу)



**Лейкоцитоз**



**ЖК кровотечения\***  
(мелена, гематохезия)



**Повышение СОЭ**



**Рвота с кровью/постоянная рвота**



**Возраст старше 55 лет**



**Немотивированное похудение**



**Лихорадка**

Назначение ИПП (и комбинированных препаратов, в состав которых входит ИПП) снижает чувствительность диагностических тестов на *H. pylori*, поэтому они не должны назначаться до проведения диагностики.<sup>2</sup> Для облегчения состояния пациента в период до тестирования эмпирически можно назначить оригинальный итоприда гидрохлорид.<sup>3</sup> Он улучшает эвакуацию пищи из желудка, устраняя патогенез таких симптомов как **тяжесть, отрыжка, эпигастральные боли, тошнота, изжога** и т.д. Длительность применения не ограничена<sup>4</sup>



#### Источники:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос. журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61; 2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и соавт. 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>; 3. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и соавт. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочнокишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):7-14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019>; 4. [https://girs.rosminzdrav.ru/Girls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9abd2328-abcb-411e-919e-6d8ab7c238ea](https://girs.rosminzdrav.ru/Girls_View_v2.aspx?routingGuid=9abd2328-abcb-411e-919e-6d8ab7c238ea) Дата доступа апрель 2023

RUS2275022 (v1.0)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА  
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН  
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ООО «ЭББОТ  
ЛАБОРАТОРИЗ»

# СОВРЕМЕННАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
Нам доверяют!

**Rx**

**ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ГЭРБ**



**Рабепразол-С3**  
МНН: Рабепразол

10 мг №28  
20 мг №14, 28, 30

**OTC**

**ПРИ ИЗЖОГЕ**



**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО**



**Урсодез®**  
МНН: Урсодезоксихолевая кислота

250 мг №50, 120  
500 мг №30

**ЖЕЛЧЕГОННОЕ СРЕДСТВО**

**Гимекромон-С3**  
МНН: Гимекромон

200 мг №50



**ГАСТРОПРОТЕКТОР**



**Рабамипид-С3**  
МНН: Рабамипид

100 мг №30, 60

**ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ В ЖИВОТЕ**

**Мебеверин-С3**  
МНН: Мебеверин

135 мг №30, 50



**СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ**



**Итоприд-С3**  
МНН: Итоприд

50 мг №40, 100

**ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ**

**Начни новую жизнь  
без сигарет!**

**ТАБАКЕТТЕ®**  
МНН: Цитизин

1,5 мг №100



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ