

Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью

П.В. Селиверстов^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Т.Э. Скворцова¹, ORCID: 0000-0002-9362-9961, e-mail: skvta@mail.ru

С.И. Ситкин^{1,2,3}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

В.Г. Радченко¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, ЖКБ является многофакторным заболеванием гепатобилиарной системы и одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Известно, что в подавляющем большинстве случаев ЖКБ развивается в результате комплексного влияния множества факторов риска. Так, изменение качественного и количественного состава желчи, а также наличие в анамнезе гастрэктомии, папиллосфинктеротомии, правосторонней гемоклоэктомии, холестероза желчного пузыря, хронического гепатита, язвенной болезни ДПК, дуоденостаза способствует снижению сократительной функции желчного пузыря и развитию гипертонуса сфинктера Одди. Современное понимание механизмов формирования желчных камней базируется на многочисленных исследованиях, в результате которых доказано, что ЖКБ является результатом образования дестабилизированной желчи поврежденными гепатоцитами, последующей нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, кристаллизации в муциновом матриксе на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

После сбора анамнеза и общеклинического обследования основным диагностическим методом при подозрении на ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако дифференциация типов камней с помощью УЗИ в целом не представляется возможной. Наиболее современным диагностическим методом является КТ с оценкой плотности камней по шкале Хаунсфилда. Сегодня принято выделять три основных типа желчных камней, встречающихся у человека: холестериновые, черные и коричневые пигментные камни.

Методы лечения ЖКБ условно можно подразделить на инвазивные или хирургические, малоинвазивные и неинвазивные. Рекомендую пациенту с ЖКБ оперативное вмешательство, всегда следует помнить о том, что хирургическое лечение – это ликвидация последствий желчнокаменной болезни, а не лечение ее сути. Так, после успешного применения УДХК в начале 80-х гг. прошлого столетия для растворения желчных камней использование медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении ЖКБ и уменьшило объем показаний для оперативного лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, пероральный литолиз, гимекромон, спазмолитик, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Медицинский совет.* 2019;(14):44-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis)

Pavel V. Seliverstov^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Tat'yana E. Skvortsova¹, ORCID: 0000-0002-9362-9961, e-mail: skvta@mail.ru

Stanislav I. Sitkin^{1,2,3}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

Valeriy G. Radchenko¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia

² Institute of Highly Pure Biopreparations; 7, Pudozhskaya Street, St. Petersburg, 197110, Russia

³ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova Street, St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

According to the Recommendations of the Scientific society of gastroenterologists of Russia for the diagnosis and treatment of cholelithiasis (GI), GI is a multifactorial disease of the hepatobiliary system and one of the most common diseases of the digestive system. It is known that in the vast majority of cases, GI develops as a result of the complex influence of many risk factors. Thus, the change in the qualitative and quantitative composition of bile, as well as a history of gastrectomy, papillosphincterotomy, the right-hand hemicolectomy, cholesterosis gall bladder, chronic hepatitis, peptic ulcer of the duodenum, duodenostasis contributes to the reduction of the contractile function of the gallbladder and the development of hypertonicity of the sphincter of Oddi. Current understanding of mechanisms of formation of gallstones is based on many studies, which proved that the GSD is a result

of destabilized bile-damaged hepatocytes, the subsequent nucleation of crystals of monohydrate of cholesterol crystallization in the mucin matrix on the background of hypomotor dysfunction of the gall bladder.

After anamnesis and General clinical examination, the main diagnostic method for suspected gastrointestinal tract is ultrasound (ultrasound). However, differentiation of stone types by ultrasound is generally not possible. The most modern diagnostic method is CT with an assessment of the density of stones on the Hounsfield scale. Today, it is common to distinguish three main types of gallstones found in humans: cholesterol, black and brown pigment stones.

Methods of treatment of gastrointestinal tract can be divided into invasive or surgical, minimally invasive and non-invasive. Recommending a patient with gastrointestinal surgery, you should always remember that surgical treatment is the elimination of the consequences of cholelithiasis, and not the treatment of its essence. So, after the successful application of udhc in the early 80-ies of the last century for the dissolution of gallstones, drug litholysis, opened a new era in the treatment of gastrointestinal tract and reduced the amount of indications for surgical treatment.

Key words: cholelithiasis, sludge, oral letalis, gimekromon, antispasmodic, ursodeoxycholic acid

For citation: Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):44-51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. По различным данным, ЖКБ встречается у 10–30% населения земли, причем в разной возрастной категории, но преимущественно у лиц трудоспособного возраста. В России частота заболевания колеблется от 3 до 25%. Женщины ЖКБ страдают в несколько раз чаще, нежели мужчины. Так, ежегодно отмечается рост показателя распространенности патологии на 0,47% у мужчин и на 0,67% у женщин. В последние годы зафиксирована тенденция не только к росту частоты заболевания, но и к расширению возрастного диапазона в сторону омоложения, что и объясняет актуальность настоящей темы [1–5].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, ЖКБ является многофакторным заболеванием гепатобилиарной системы, характеризующимся определенной клинической картиной, нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [6].

Известно, что в подавляющем большинстве случаев ЖКБ развивается в результате комплексного влияния множества факторов риска, среди которых наиболее значимыми являются: принадлежность к женскому полу (уровень эстрогена), возраст, избыточная масса тела, быстрая потеря веса, беременность, расовая принадлежность, наследственность, сахарный диабет, болезнь Крона, хронические заболевания печени, гемолитические анемии, гиперлипидемия, «западный» тип питания, прием клофибрата или эстрогенов, нарушения микробиоценоза кишечника, запоры и пр. [2, 7–10].

Благодаря достижениям молекулярной биологии и биохимии, в 70-е гг. прошлого столетия появились данные о строении и метаболизме желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Так, в развитии ЖКБ были определены 5 стадий: 1) генетическая (биохимические и метаболические дефекты, приводящие к перенасыщению желчи);

- 2) химическая (при биохимическом исследовании определяются признаки литогенности);
- 3) физическая (образование кристаллов холестерина);
- 4) рост кристаллов и формирование камней;
- 5) появление клинических симптомов [11–13].

Однако на современном этапе изучения ЖКБ по-прежнему неоднозначным остается вопрос о циркуляции желчных кислот и тех механизмах, при которых происходит камнеобразование. Известно, что подавляющее большинство солей желчных кислот главным образом реабсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки и только 5–10% теряется с фекалиями. Однако эта потеря компенсируется синтезом солей желчных кислот в гепатоцитах. Так, ежедневно 15–30 г секретируемых солей желчных кислот активно абсорбируется из портальной крови гепатоцитами. Такая экстракция очень эффективна, а эффект первого прохождения через печень составляет 80%. В человеческом организме пул желчных кислот составляет около 3 г и в зависимости от приема пищи рециркулирует в течение суток от 4 до 12 раз [12–14].

При синтезе желчных кислот из холестерина образуются первичные желчные кислоты – холевая (ХК) и хенодезоксихолевая кислоты (ХДХК), которые конъюгируют с таурином или глицином, прежде чем секретироваться из печени. Затем при последующей деконъюгации эти первичные желчные кислоты частично конвертируются микроорганизмами в подвздошной, слепой и толстой кишках во вторичные желчные кислоты (ЖК) – дезоксихолевую, литохолевую и 7-кетолитохолевую. После реабсорбции печенью 7-кетолитохолевая кислота преобразуется в третичную желчную кислоту – урсодезоксихолевую (УДХК)¹ [7, 14, 15].

В свою очередь, изменение качественного и количественного состава желчи, а также наличие в анамнезе гастрэктомии, папиллосфинктеротомии, правосторонней гемоклактомии, холестероза желчного пузыря, хронического гепатита, язвенной болезни ДПК, дуоденостаза способствует снижению сократительной функции желчного пузыря и развитию гипертонуса сфинктера Одди [12, 16, 17].

¹ Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Тезисы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. 1–3 февраля 2006 года. М.: Анахарсис, 2006:126–127. Режим доступа: https://revolution.allbest.ru/medicine/00879788_2.html.

Нарушения кишечного микробиоценоза (СИБР, дисбиоз толстой кишки) сопровождаются повышенной и преждевременной деконъюгацией желчных кислот, что приводит к увеличению содержания токсичных вторичных ЖК, прежде всего литохоловой и дезоксихоловой, и уменьшению продукции УДХК. Следствием подобных нарушений является повреждение эпителия кишечника токсичными ЖК, ферментами и эндотоксинами бактерий, а также нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника. Подобные процессы усиливают нарушение метаболизма ЖК, способствуя повышению литогенности желчи и образованию желчных камней. На этом фоне нарушаются функции печени, включая деятельность купферовских клеток и системы мононуклеарных макрофагов, формируется и прогрессирует дислиппротеинемия² [7, 18, 19].

В 1996 г. немецкий ученый U. Leuschner выделил три основных типа желчных камней, встречающихся у человека: холестериновые, черные и коричневые пигментные камни. Хolestериновые камни зачастую содержат центральное ядро, в котором преобладают пигменты. Они могут быть гомогенно кальцифицированы или же иметь кальцифицированную оболочку. В других случаях эти камни состоят из серовато-белых отложений холестерина. Некальцифицированные камни, состоящие преимущественно из холестерина, визуализируются при диагностической ультрасонографии верхних отделов живота. При традиционной же рентгенографии они не видны. Черные пигментные камни напоминают ягоды тутового дерева (шелковицы) или терновника и имеют черную окраску. Коричневые пигментные камни – землисто-коричневые, крошащиеся. Оба этих типа камней визуализируются как при ультразвуковом исследовании, так и при традиционной рентгенографии [7, 11, 20].

Современное понимание механизмов формирования желчных камней базируется на многочисленных исследованиях, в результате которых доказано, что ЖКБ является результатом образования дестабилизированной желчи поврежденными гепатоцитами, последующей нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, кристаллизации в муциновом матриксе на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря. Эти факты послужили основой для разработки классификации ЖКБ, рекомендованной к применению в клинической практике на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России [2, 6, 7, 20]. Согласно утвержденной классификации в течении ЖКБ выделяют 4 стадии:

I стадия – начальная, или предкаменная.

- А. Густая неоднородная желчь.
- Б. Формирование билиарного сладжа:
 - с наличием микролитов,
 - с наличием замазкообразной желчи,
 - сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

II стадия – формирование желчных камней.

- А. По локализации:
 - в желчном пузыре,
 - в общем желчном протоке,

- в печеночных протоках.
- Б. По количеству камней:
 - одиночные,
 - множественные.
- В. По составу:
 - холестериновые,
 - пигментные,
 - смешанные.
- Г. По клиническому течению:
 - а) латентное течение;
 - б) с наличием клинических симптомов:
 - болевая форма с типичными желчными коликами,
 - диспептическая форма,
 - под маской других заболеваний.

III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.

IV стадия – осложнения.

После сбора анамнеза и общеклинического обследования, основным диагностическим методом при подозрении на ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако дифференциация типов камней с помощью УЗИ в целом не представляется возможной. Так, например, кальцификация может быть выявлена только с помощью обзорной рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) [7, 12, 18].

Наиболее современным диагностическим методом является КТ с оценкой плотности камней по шкале Хаунсфилда. КТ дает возможность заменить обзорную рентгеноскопию (рентгенографию) брюшной полости на более точную методику, позволяющую оценить плотность камней в течение 5–10 минут, причем без применения контрастных препаратов (табл. 1). По данным обзорной рентгенографии конкременты в желчном пузыре начинают быть видны примерно с +350–400 единиц плотности (в сравнении с единицами КТ). С учетом того, что плотность камней, доступных для перорального литолиза, как правило, не превышает +100 единиц, результаты классического рентгенологического исследования могут дать ложные надежды на успех лечения [7].

Для решения вопроса о тактике ведения пациента с ЖКБ также проводят необходимые лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, оценку состояния микробиоты толстой кишки, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, липидограмма, сахар, амилаза, липаза, общий и прямой билирубин, ПТИ). Также при подозрении и для подтверждения различных стадий и форм ЖКБ в поликлинических и стационарных условиях в настоящее

● **Таблица 1.** Плотность камней по данным компьютерной томографии желчного пузыря у пациентов с ЖКБ
 ● **Table 1.** Gallbladder computed tomography data on stone density in patients with GSD

Средняя плотность желчи	Рентгено-прозрачные (неконтрастные) камни	Слабо-контрастные камни	Рентгено-контрастные камни
10 ± 5 HU	До 70–75	HU 75–100 HU	Более 100 HU

² Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Тезисы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. 1–3 февраля 2006 года. М.: Анахарсис, 2006:126–127. Режим доступа: https://revolution.allbest.ru/medicine/00879788_2.html.

время могут применяться такие методы, как эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, динамическая ультразвуковая холецистография, динамическая гепатобилиосцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиография и этапное хроматическое дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием желчи [6–8, 16, 19, 21].

Методы лечения ЖКБ условно можно подразделить на инвазивные (хирургические), малоинвазивные и неинвазивные [7].

Традиционно считается, что у больных ЖКБ наличие камней в желчном пузыре является показанием к оперативному лечению. Операцией выбора при ЖКБ считается холецистэктомия (ХЭ) в различных ее вариациях [7, 8, 16].

Постоянные желчные колики и такие осложнения, как холецистит, эмпиема желчного пузыря и перфорация желчного пузыря, являются классическими показаниями к хирургическому вмешательству. Также при бессимптомном холелитиазе, но при наличии «фарфорового» желчного пузыря, одновременного наличия желчных камней и быстрорастущих полипов желчного пузыря, бессимптомных камней диаметром более 30 мм показано оперативное лечение [2, 6, 7, 22, 23].

В остальных случаях в распоряжении врача, кроме холецистэктомии, имеются малоинвазивные и неинвазивные методы лечения ЖКБ: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) и пероральный литолиз. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время ЭУВЛ практически не используется в клинической практике вследствие многочисленных противопоказаний и высокой частоты осложнений (гематомы печени и почек, приступы желчной колики в промежутках между сеансами ЭУВЛ и др.) [7].

Плановое хирургическое лечение ЖКБ при наличии показаний рекомендуется проводить, как правило, после подготовительного курса терапии, а после выполненной холецистэктомии больным также показан реабилитационный курс лечения [24].

Рекомендуя пациенту с ЖКБ оперативное вмешательство, всегда следует помнить о том, что хирургическое лечение – это ликвидация последствий желчнокаменной болезни, а не лечение ее сути [7, 24].

С начала 80-х гг. прошлого столетия, после успешного применения УДХК для растворения желчных камней, использование медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении ЖКБ и уменьшило объем показаний для оперативного лечения [7, 20, 25].

Необходимыми условиями для проведения пероральной литолитической терапии УДХК являются рентгенопрозрачность желчных камней и хорошая сократительная способность желчного пузыря. Диаметр камней, как правило, не должен превышать 10 мм. Критериями отбора пациентов для литолитической терапии служат [7, 26, 27]:

- желчные камни должны быть чисто холестериновыми (рентгенопрозрачными при обзорной рентгенографии или КТ: плотность < 100 НУ);
- максимальный диаметр камня не должен превышать, как правило, 15–20 мм (возможно растворение камней

большого диаметра – до 25–30 мм, но при условии, что их плотность не превышает 75 НУ);

- желчный пузырь должен нормально функционировать;
- просвет желчного пузыря должен быть наполнен камнями, как правило, не более чем наполовину (максимум – до 2/3 объема);
- пузырный проток должен быть проходим;
- отсутствие осложнений ЖКБ.

Критерии исключения: частые колики, серьезные осложнения ЖКБ, «фарфоровый» желчный пузырь, цирроз печени, диарея, резекция тонкой кишки, беременность.

Отечественные исследования показали, что отсутствие рентгеноконтрастных конкрементов у пациента является гораздо более важным критерием эффективного литолиза, чем диаметр камней. Литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 НУ. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес. наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес. (табл. 2) [7, 26, 27].

- **Таблица 2.** Практические рекомендации по растворению желчных камней УДХК (Doctor Falk Pharma GmbH, Германия)
- **Table 2.** Practical recommendations for dissolving UDCA gallstones (Doctor Falk Pharma GmbH, Germany)

Масса тела (кг)	Суточная доза	Мг/сут	Диапазон доз (мг/кг/сут)
≤60	2 капсулы	500	< 8,3
≤80	3 капсулы	750	12,3–9,4
≤100	4 капсулы	1 000	12,3–10,0
>100	5 капсул	1250	> 12,4

Алгоритм лечебных мероприятий ЖКБ на фоне литолиза должен включать лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих камнеобразование, по возможности исключение медикаментов (контрацептивы, средства для снижения уровня холестерина, цефалоспорины 3-го поколения и др.) и воздействие на факторы риска, инициирующие холелитиаз [7, 14, 27, 28].

Медикаментозная терапия должна быть направлена на:

- коррекцию кишечного дисбиоза (пре-, про-, син-, сим- и метабиотики);
- нормализацию реологии желчи и профилактику дальнейшего камнеобразования (УДХК, из расчета 1 кап. на 25 кг массы тела);
- нормализацию тонуса желчного пузыря и сфинктера Одди (спазмолитик гимекромон, по 1 т 3 р/д, 14 дней).

После полного растворения камней рецидивы ЖКБ могут развиваться у 10% пациентов в год в течение первых пяти лет. Рецидивирование является признаком продолжающихся расстройств обмена веществ, вновь приводящих к развитию перенасыщения желчи холестерином после прекращения приема литолитических препаратов [7, 24].

После растворения желчных камней основное внимание должно уделяться профилактике рецидивов ЖКБ. Основные меры профилактики рецидивов ЖКБ: нормализация массы тела, занятия физкультурой и спортом, ограничение употребления животных жиров и углеводов, регулярный прием

пищи каждые 3–4 часа, исключение длительных периодов голодания, прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л/сут), устранение запоров, УЗИ желчного пузыря каждые 6–12 мес., профилактические курсы УДХК 1–2 раза в год, контроль уровня холестерина в крови [7].

Для иллюстрации приведенного обзора демонстрируем собственное *клиническое наблюдение*. Пациентка Д., 40 лет, обратилась 10.02.2014, через 6 мес. после третьих родов, с жалобами на периодическое чувство тяжести в правом подреберье, возникающее после приема пищи. Стул 1 раз в 1–2 дня (4–5 дней в неделю), 3–4-й тип по Бристольской шкале, без примесей. Со склонностью к запорам, кишечная брадиаритмия 1–2-й стадии.

При обследовании определяется избыточная масса тела (ИМТ = 28). Язык обычного цвета и влажности, сосочки хорошо выражены, налета нет. Живот не увеличен, не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания. Асцита нет. Печень по Курлову 9 x 8 x 7 см, не пальпируется. Пузырные симптомы отрицательные.

Из анамнеза заболевания: страдает склонностью к запорам с детства, к врачу не обращалась. За период первой беременности, в 20 лет, прибавка массы тела на 13 кг, за период второй беременности, в 26 лет, прибавка массы тела на 15 кг, за год до последней беременности, в 37–38 лет, масса тела прибавилась на 10 кг и составила 75 кг. УЗИ органов брюшной полости – без особенностей. За период третьей беременности, в 39 лет, прибавка массы тела составила 18 кг. Жалоб не предъявляла и за медицинской помощью к гастроэнтерологу не обращалась. Настоящее обращение было с профилактической целью для выполнения УЗИ органов брюшной полости и периодически возникающих за последний месяц ощущение дискомфорта в правом подреберье после приема жирной пищи. По результатам УЗИ органов брюшной полости впервые выявлены множественные мелкие конкременты желчного пузыря размером 3 мм с незначительной акустической тенью (общей длиной дорожки 35*8 мм), занимающие менее 1/3 объема желчного пузыря. На фоне соблюдения щадящей диеты (№5 по Певзнеру) самочувствие улучшилось, дискомфорт в правом подреберье исчез. Была консультирована хирургом – предложена ХЭ, от проведения которой пациентка отказалась. Затем обратилась для консультации к гастроэнтерологу о возможности терапевтического лечения ЖКБ.

Из анамнеза жизни – не работает, домохозяйка. Прием лекарственных средств отрицает. Вредные привычки – не курит, алкоголь не употребляет. Наследственность по линии матери по ЖКБ отягощена.

Для уточнения диагноза и состояния пациентки были выполнены следующие лабораторно-инструментальные методы исследования:

- клинический анализ крови – без отклонений от референтных значений;
- биохимический анализ крови – умеренно выраженный синдром цитолиза (АЛТ – 279,4 Ед/л, АСТ – 56 Ед/л), синдром холестаза незначительно выраженный (ГТПП – 88 Ед/л, ЩФ – 229 Ед/л) и неизмененные показатели пигментного обмена (общий билирубин – 13,2 мкмоль/л),

показатель липидного обмена – без патологии (общий холестерин 4,8 ммоль/л), показатели ферментов поджелудочной железы – без отклонений от нормы (амилаза – 37,8 ммоль/л, липаза – 22,4), глюкоза – 4,5 ммоль/л, общий белок – 72 г/л (табл. 3);

- маркеры гепатитов В и С – отрицательные, маркеры аутоиммунного поражения печени отрицательные;
- копрограмма – без отклонений от референтных значений;
- кал на микробиоту толстой кишки методом ПЦР-RT («Колонофлор»): анаэробный дисбаланс (снижение *Faecalibacterium prausnitzii* до 5×10^8 ; повышено соотношение *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* до 2000). Изменений в микробном пейзаже основных представителей микрофлоры кишечника не выявлено;
- ЭГДС – недостаточность кардии. Поверхностная гастропатия. Быстрый уреазный тест на НР (–);
- УЗИ ОБП – желчный пузырь правильной формы, 13 мл объем, уменьшен, стенки не утолщены – 0,23 см. В полости визуализируются множественные мелкие подвижные конкременты 3 мм с незначительной акустической тенью (общей длиной дорожки 35 x 8 мм), занимающие менее 1/3 объема желчного пузыря. Холедох 3 мм. Печень не увеличена, эхоструктура не изменена. Воротная вена 10 мм (рис. 1а, б);
- динамическая ультразвуковая холецистография (с пробным завтраком) – исходный объем 13 мл – незначительно уменьшен, коэффициент опорожнения – 38% – незначительно снижен. Длительность фазы сокращения – 82 минуты – незначительно увеличено. Латентный период фазы сокращения 18 минут – незначительно увеличено. Заключение: ДУХГ-признаки гипомоторно-гипокинетической дисфункции желчного пузыря на фоне косвенных признаков гипертонуса сфинктера Одди, уменьшение объема желчи натошак;
- КТ желчного пузыря для оценки плотности камней по шкале Хаунсфилда – Rg-контрастных конкрементов не выявлено. Стенки желчного пузыря не утолщены. Средняя плотность содержимого желчного пузыря +4НУ. Холедох не расширен. Локально плотность содержимого желчного пузыря незначительно повышена до +12 НУ. Рентгеноплотность печени не изменена +55НУ.

● **Таблица 3.** Динамика биохимических показателей крови
 ● **Table 3.** Dynamics of biochemical indicators of blood

Показатель	11.02.14	17.02.14	07.03.14	Норма
АЛТ	279,4	81,1	30,2	0–34
АСТ	56,1	17,2	17,0	0–31
ГТПП	88,0	59,9	33,5	0–38
ЩФ	229,8	190,0	168,1	До 120
Общий холестерин	4,8	4,8	4,6	До 5,2
Амилаза	37,8	38,0	36,0	До 100
Липаза	22,4	21,6	22,1	До 60
Общий билирубин	13,2	12,8	12,5	До 21
Глюкоза	4,5			До 5,6
Общий белок	72			64–80

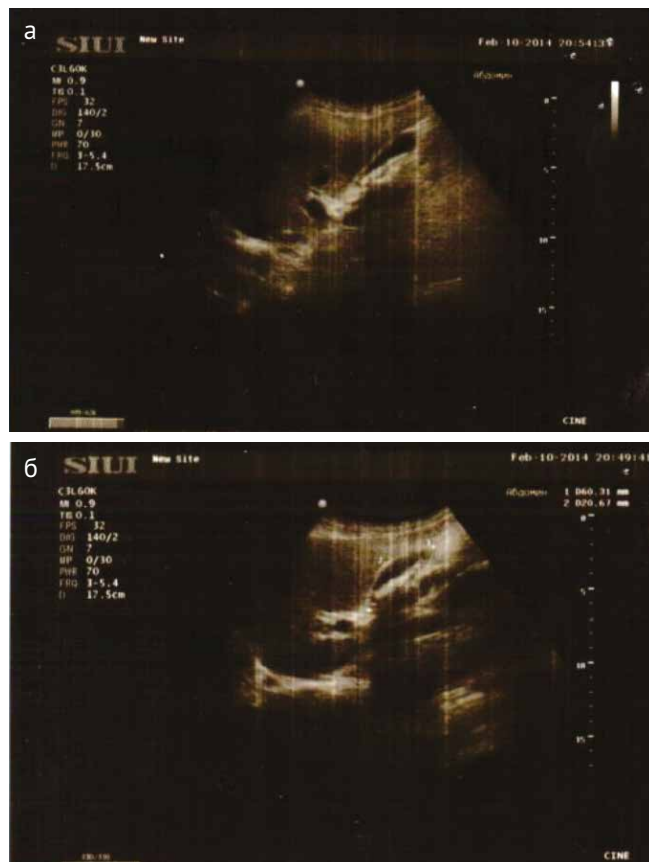
Таким образом, у пациентки выявлена ЖКБ, 1-я стадия, билиарный сладж (микролиты). Дисфункция желчного пузыря, гипомоторно-гипокинетический вариант. Хронический гастрит, НР-неассоциированный, ремиссия. Дисбактериоз кишечника 1-й степени.

В связи с отсутствием других причин поражения печени, кроме ЖКБ, пациентке назначена гепатопротективная терапия: Адеметионин 800 мг/сут 1 мес. с последующей отменой в связи с нормализацией синдрома цитолиза, УДХК (Doctor Falk Pharma GmbH, Германия) 250 мг/сут с последующим увеличением дозы до 750 мг/сут с целью литолиза (по желанию пациентки и в связи с низкой рентгеноплотностью конкрементов – показание для терапевтического литолиза), гимекромон 1200 мг/сут со спазмолитической целью за 20 минут до еды, 1,5 мес., Псиллиум (Мукофальк) по 1 пакетику в сутки утром в качестве пребиотика и нормализации частоты и консистенции стула.

На фоне терапии при повторном исследовании через 1,5 мес. нормализовались показатели цитолиза и холестаза, через 3 мес. в анализе кала на микробиоту толстой кишки исчез анаэробный дисбаланс. Через 3 мес. ДУХГ – исходный объем в норме, коэффициент опорожнения достиг нижней границы нормы, латентный период фазы сокращения сократился до верхней границы нормы. Признаков нарушения сократительной функции не выявлено. Спустя 11 мес. терапии УДХК при контрольном УЗИ желчного пузыря отмечаются 2 мелких микролита 2,5 мм (рис. 2а, б). По прошествии 3 мес. достигнут полный лито-

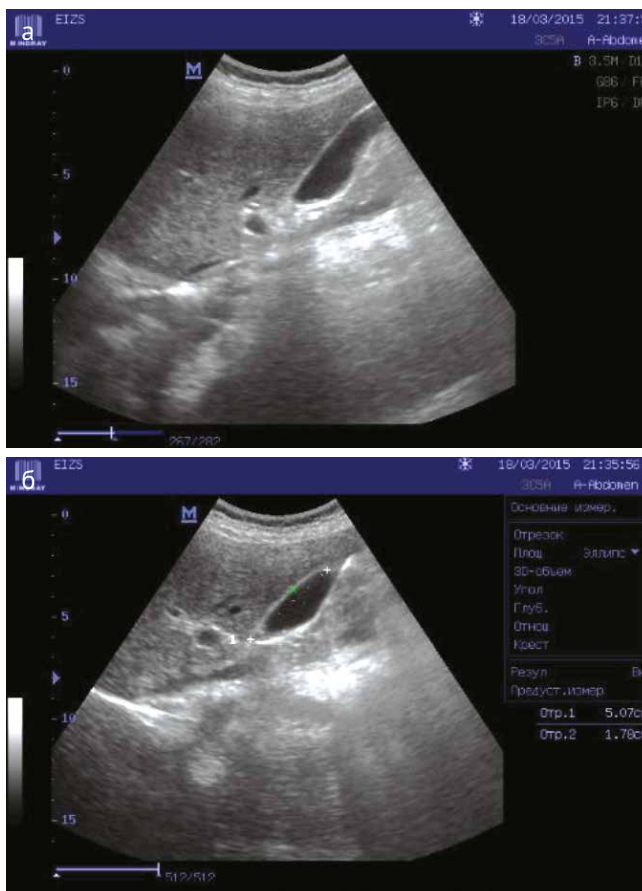
● **Рисунок 1.** УЗИ до лечения

● **Figure 1.** Ultrasound before treatment



● **Рисунок 2.** УЗИ через 11 мес.

● **Figure 2.** Ultrasound in 11 months.



лиз ЖКБ, густая желчь не визуализировалась. Принято решение о постепенном снижении дозы УДХК, отмена по 1 капсуле в месяц до полной отмены и повторный курс гимекромона до 600 мг/сут (длительностью 1 мес.).

Пациентке были рекомендованы профилактические курсы желчегонных препаратов 2 раза в год с динамическим УЗИ-контролем желчного пузыря с целью исключения рецидива ЖКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример иллюстрирует клинические особенности течения ЖКБ: образование сладжа и конкрементов в период беременности за счет ухудшения моторно-эвакуаторных механизмов желчного пузыря в связи с ростом плода, в комплексе с влиянием наследственной предрасположенности к ЖКБ, выраженной прибавки массы тела. Следует сказать о положительном влиянии литолитической терапии на фоне адекватной дозы УДХК и низкой плотности микролитов (особые формы билиарного сладжа), что является показанием к терапевтическому лечению по европейским рекомендациям EASL, рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов и PFA [6, 16, 22, 23].



Поступила / Received: 22.08.2019
Отрецензирована / Review: 12.09.2019
Принята в печать / Accepted: 16.09.2019

Список литературы

- Festi D., Dormi A., Capodicasa S., Staniscia T., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E., Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol.* 2008;14(34): 5282-5289. doi:10.3748/wjg.14.5282.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.) *Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 250 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
- Хохлачева Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. Н.А. Хохлачева, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев. *Архив внутренней медицины.* 2016;(1):34-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-i-gendernye-osobennosti-razvitiya-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J. Hepatol.* 2012;(4):18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
- Shaffer E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. E.A. Shaffer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20(6):981-996. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
- Бордин Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(4):114-122. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-nauchnogo-obschestva-gastroenterologov-rossii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. *Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей.* М.: Форте принт, 2013. 32 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1483507/>
- Воротынцева А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. *Лечащий врач.* 2012;(2):54-58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435350/>
- Grodstein F., Colditz G.A., Hunter DJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1994;(84):207-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041531>.
- Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. *Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk).* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):733-40. doi: 10.24327/ijrsr.2018.0904.2038.
- Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstone. *New Engl J Med.* 1970;283(53). doi: 10.1056/NEJM197007092830201.
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(4):3-13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnyye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii>.
- Renner O., Lütjohann D., Richter D., Strohmeier A., Schimmel S., Müller O., Stange E.F., Harsch S. Role of the ABCG8 19H risk allele in cholesterol absorption and gallstone disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:30. doi: 10.1186/1471-230X-13-30.
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. *Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей.* СПб.: СпецЛит, 2011. 526 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00348-2/978-5-299-00348-2.pdf>.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. А.А. Ильченко. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(28):1707-1715. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladzha/.
- Ивашкин В.Т. (ред.). *Клинические рекомендации. Гастроэнтерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:63-74. <http://medzbur.ru/v-t-ivashkin-gastroenterologiya.html>.
- Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
- Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. Клинические и ультразвуковые особенности заболеваний желчного пузыря у пациентов с дефицитом массы тела. *Клиническая медицина.* 2014;(2):43-47. Режим доступа: <https://medlit.ru/journal/1134>.
- Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *PMJ.* 2011;(19):1061-1067. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gipolipidemicheskaya_terapiya_u_pacientov_s_nealkogolnoy_zhirvoy_boleznyu_pecheni/.
- Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 264 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000723465>.
- Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M., Ferrecchio C., Garcia-Zattera M.J., González R., Pérez-Ayuso R.M., Rigotti A., Villarroel L. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol.* 2006;45(2):299-305. doi: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
- Heuman D.M., Mihai A.A., Allen J. Gallstones (Cholelithiasis). *Medscape.* 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Маньяков А.В., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Профилактика неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(2):44-50. Режим доступа: http://nogr.org/images/Article/2018/G_02-2018_in_-06_44-50.pdf.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;(8):4-10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-aspekty-farmakologicheskogo-deystviya-ursodeoksiholevoy-kisloty>.
- Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Скворцова Т.Э., Ткаченко Е.И. *Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк: усовершенствованная медицинская технология.* СПб.; 2010. 20 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29785639>.
- Скворцова Т.Э. Влияние препаратов желчных кислот на состояние гепатобилиарной системы у больных с желчнокаменной болезнью при проведении медикаментозного литолиза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2006;(4):12-15. Режим доступа: http://www.dr.falkpharma.ru/Skvortsova_GSP_4_2009_p11-13.pdf.
- Guarino M.P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-5034. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.

References

- Festi D., Dormi A., Capodicasa S., Staniscia T., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E., Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol.* 2008;14(34): 5282-5289. doi:10.3748/wjg.14.5282.
- Ivashkin V.T., Lapina T.L. (ed.) *Gastroenterology. National noye rukovodstvo: kratkiye izdaniye = Gastroenterology. National guidelines: brief edition.* Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 250 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
- Khokhlacheva N.A. Age and gender features of development of cholelithiasis. N.A. Khokhlacheva, N.N. Sergeeva, Y.M. Vakhrushev. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine.* 2016;(1): 34-39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-i-gendernye-osobennosti-razvitiya-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J. Hepatol.* 2012;(4):18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
- Shaffer E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. E.A. Shaffer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20(6):981-996. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
- Bordin D.S. Recommendations of the scientific society of gastroenterologists of Russia on the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;(4):114-122. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-nauchnogo-obschestva-gastroenterologov-rossii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Cholelithiasis. *Modern approaches to diagnostics, treatment and preventive policies: a guide for physicians.* Moscow: Forte print, 2013. 32 p. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/1483507/>
- Vorotyntsev A.S. Modern ideas about the diagnosis and treatment of cholelithiasis and chronic calculous cholecystitis. *Lechashchiy vrach = Attending physician.* 2012;(2):54-58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435350/>
- Grodstein F., Colditz G.A., Hunter DJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1994;(84):207-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041531>.
- Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. *Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study*

- (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):733-40. doi: 10.24327/ijrsr.2018.0904.2038.
11. Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstone. *New Engl J Med.* 1970;283(53). doi: 10.1056/NEJM197007092830201.
 12. Ilchenko A.A. Bile acids in normal and pathological conditions *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2010;(4):3-13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii>.
 13. Renner O., Lütjohann D., Richter D., Strohmeyer A., Schimmel S., Müller O., Stange E.F., Harsch S. Role of the ABCG8 19H risk allele in cholesterol absorption and gallstone disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:30. doi: 10.1186/1471-230X-13-30.
 14. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinoviev E.N., Sitkin S.I. *diseases of the liver and biliary tract: a guide for doctors.* St. Petersburg: SpecLit; 2011. 526 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00348-2/978-5-299-00348-2.pdf>.
 15. Ilchenko A.A. Modern view on the problem of biliary sludge. A.A. Ilchenko. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal.* 2010;18(28):1707-1713. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/.
 16. Ivashkin V.T. (ed.). *Clinical recommendations.* Gastroenterology. V.T. Ivashkin; Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 63-74. (In Russ.) Available at: <http://medzub.ru/v-t-ivashkin-gastroenterologiya.html>.
 17. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
 18. Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V. Clinical and ultrasound features of gallbladder diseases in patients with body weight deficiency. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine.* 2014;(2):43-47. (In Russ.) Available at: <https://medlit.ru/journal/1134>.
 19. Zvenigorodskaya L.A., Samsonova N.G., Cherkasova E.A. Hypolipidemic therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *RMGH = RMJ.* 2011;(19):1061-1067. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gipolipidemicheskaya_terapiya_u_pacientov_s_nealkogolynoy_ghirovoy_boleznyu_pecheni/.
 20. Leuschner U. *Practical guide to disorders of the bile ducts.* Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 264 p. (In Russ.) <https://search.rsl.ru/record/01000723465>.
 21. Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M., Ferreccio C., García-Zattera M.J., González R., Pérez-Ayuso R.M., Rigotti A., Villarreal L. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol.* 2006;45(2):299-305. doi: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
 22. Heuman D.M., Mihás A.A., Allen J. Gallstones (Cholelithiasis). *Medscape.* 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>.
 23. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
 24. Maniakov A.V., Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Prevention of nonalcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis after cholecystectomy. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2018;(2):44-50. (In Russ.) Available at: http://nogr.org/images/Article/2018/G_02-2018_in_06_44-50.pdf.
 25. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. New aspects of the pharmacological action of ursodeoxycholic acid. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2014;(8):4-10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-farmakologicheskogo-deystviya-ursodeoksiholevoy-kisloty>.
 26. Radchenko V.G., Safronenkov I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Skvortsova T.E., Tkachenko E.I. *Medical letalis drug Ursfolk: the improved chestvovanie medical technology.* St. Petersburg; 2010. 20 c. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29785639>.
 27. Skvortsova T.E. The Influence of bile acid preparations on the state of the hepatobiliary system in patients with cholelithiasis during medical litholysis. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the St. Petersburg state medical Academy. I.I. Mechnikov.* 2006;(4):12-15. (In Russ.) Available at: http://www.drfaikpharma.ru/Skvortsova_GSP_4_2009_p11-13.pdf.
 28. Guarino M.P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-5034. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.

Информация об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Скворцова Татьяна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: skvta@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7; научно-исследовательская группа эпигенетики и метагеномики в перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sitkins@yandex.ru

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: radchenkovalery@mail.ru

Information about the authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Tat'yana E. Skvortsova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: skvta@mail.ru

Stanislav I. Sitkin, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology, Federal State Unitary Enterprise «Institute of Highly Pure Biopreparations» of the Federal Medical and Biological Agency; 7, Pudozhskaya str., St. Petersburg, 197110, Russia; Research Group of Epigenetics and Metagenomics in Perinatology and Pediatrics of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: sitkins@yandex.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: radchenkovalery@mail.ru