BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18

Оригинальная статья / Original article

Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии

О.Н. Минушкин, https://orcid.org/0000-0002-7723-7992, oleg.minushkin@bk.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Резюме

Введение. Современная гастроэнтерология характеризуется сочетанным (коморбидным) характером заболеваний. В лечении это способствует полипрагмазии, увеличивает осложнения (лекарственные поражения, аллергические реакции, обострение заболеваний других органов и систем) и, что немаловажно, удорожает фармакотерапию.

Цель. Сравнить два варианта фармакотерапии пациентов с желчнокаменной болезнью в стадии билиарного сладжа и пациентов с сочетанием билиарного сладжа и синдромом раздраженного кишечника.

Материалы и методы. В работе на опыте лечения 170 больных рассмотрены два варианта фармакотерапии, которые вполне могут оказаться рациональными во всех отношениях. Первый вариант – монотерапия, направленная на один из компонентов, формирующих сложный патогенетический симптомокомплекс. Основой, позволяющей предложить этот вариант лечения, явилась биологическая концепция регуляторного каскада. Второй вариант – пошаговая (ступенчатая) терапия с выбором базового препарата для первого шага. Оценка эффективности и рациональная коррекция для второго шага лечения и последующих – при необходимости.

Результаты. При монотерапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) на фоне восстановления моторики у пациентов был купирован или уменьшился билиарный сладж. У больных с билиарным сладжем и синдромом раздраженного кишечника с помощью комплексной терапии (УДХК и мебеверином) общий эффект лечения (по нозологиям) составил 84 и 87,8% соответственно.

Выводы. Оба варианта фармакотерапии на сегодняшний день являются рациональными: первый требует дальнейшего изучения, второй – активного использования. Оба пути исключают полипрагмазию и другие неблагоприятные последствия.

Ключевые слова: гастроэнтерология, билиарный сладж, синдром раздраженного кишечника, коморбидная патология, регуляторный каскад, лечение

Для цитирования: Минушкин О.Н. Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии. *Медицинский совет*. 2021;(15):13–18. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology

Oleg N. Minushkin, https://orcid.org/0000-0002-7723-7992, oleg.minushkin@bk.ru

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Modern gastroenterology is characterized by the combined (comorbid) nature of the diseases. In treatment, this promotes polypharmacy and increases complications (drug lesions, allergic reactions, exacerbation of diseases of other organs and systems), and, importantly, increases the cost of pharmacotherapy.

Aim. To compare two pharmacotherapy options for patients with gallstone disease at the stage of biliary sludge and patients with biliary sludge combined with irritable bowel syndrome.

Materials and methods. In the work, based on the experience of treating 170 patients, two options for pharmacotherapy are considered, which may well turn out to be rational in all respects. Option 1 - monotherapy aimed at one of the components that form a complex pathogenetic symptom complex. The basis for offering this treatment option is the biological concept of the "regulatory cascade". Option 2 – "stepwise" (stepwise) therapy with the choice of the "base" drug for the first step. Evaluation of the effectiveness and rational correction for the second step of treatment and subsequent ones – if necessary.

Results. The biliary sludge was eliminated or reduced in patients who received the UDCA monotherapy against the background of recovery of gastrointestinal motility. The overall treatment effect (for each nosology) in patients with biliary sludge and irritable bowel syndrome using the complex therapy (UDCA and mebeverin) was 84 and 87.8% respectively.

Conclusions. Both options are rational today: 1st requires further study; 2nd – active use. Both options exclude polypharmacy and other adverse effects.

Key words: gastroenterology, biliary sludge, irritable bowel syndrome, comorbid pathology, regulatory cascade, treatment

For citation: Minushkin O.N. Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):13–18. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

© Минушкин О.Н., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Современная гастроэнтерология включает как органическую, так и функциональную патологии. Особый интерес представляют функциональные расстройства, и связано это в значительной мере с тем, что расстройство функции – это ранние проявления болезни, оставляющие надежду на выздоровление. А выздоровление – это цель и смысл клинической медицины.

Функциональные расстройства органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относят к наиболее распространенным заболеваниям. Так, согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства ЖКТ встречаются у 30% взрослого населения [1–3] и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома. В Римских критериях IV пересмотра дается следующее определение функциональных расстройств ЖКТ: «Функциональные расстройства являют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия. Желудочно-кишечные симптомы, составляющие основу функциональных расстройств, включают: нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение функций слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника и нарушение работы ЦНС. Перечисленные симптомы связаны между собой и представлены в патологических синдромах в любых сочетаниях». Кроме настоящего определения, предложена на рассмотрение и новая классификация, основанная на анатомических регионах и возрастных аспектах [4]. Определение и классификация неоднократно обсуждены на съездах и российских конференциях и приняты гастроэнтерологическим сообществом. Какие положения, принятые на сегодняшний день, определяют диагностическую и лечебную тактику? Таких положений три:

I. ***Первое положение:*** синдром перекреста (overlap-syndrom – OS), который для органической патологии был принят в 2012 г., а для функциональной – в 2016 г. в Римских критериях IV пересмотра.

Синдром перекреста определяется как сочетание заболеваний одного или нескольких органов, объединенных общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми). Вторым компонентом синдрома перекреста является положение, согласно которому применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста.

Следует учитывать также, что OS формируется либо монопатогенетическими, либо различными сочетанными механизмами. Это важно, так как при первом варианте развития эффективен один препарат, а при втором – либо один препарат с комбинированным механизмом действия, либо несколько препаратов [4].

II. ***Второе положение:*** патология ЖКТ характеризуется коморбидностью.

Коморбидность – сочетание у одного больного двух и более заболеваний (органических или функциональных), этиологически связанных между собой или совпадающих по времени развития вне зависимости от активности каждого из них.

В отношении коморбидных заболеваний выделяют *причины* и *факторы риска*. *Причины* делятся на *внутренние* и *внешние*. Из *внутренних* следует отметить генетическую предрасположенность, сходный этиопатогенез, роль одной болезни как фактор риска другой, единые инволюционные изменения в органах и тканях. Из *внешних* причин следует выделить образ жизни, состояние экологии, единый антигенный состав микробиома. Из *факторов риска* важное значение имеют возраст, предшествующая и сопутствующая патологии, пол (женщины более склонны к коморбидности).

Все это важные, иногда решающие (реализующие) компоненты коморбидности.

III. ***Третье положение*** рассматривает принципы лечения заболеваний ЖКТ.

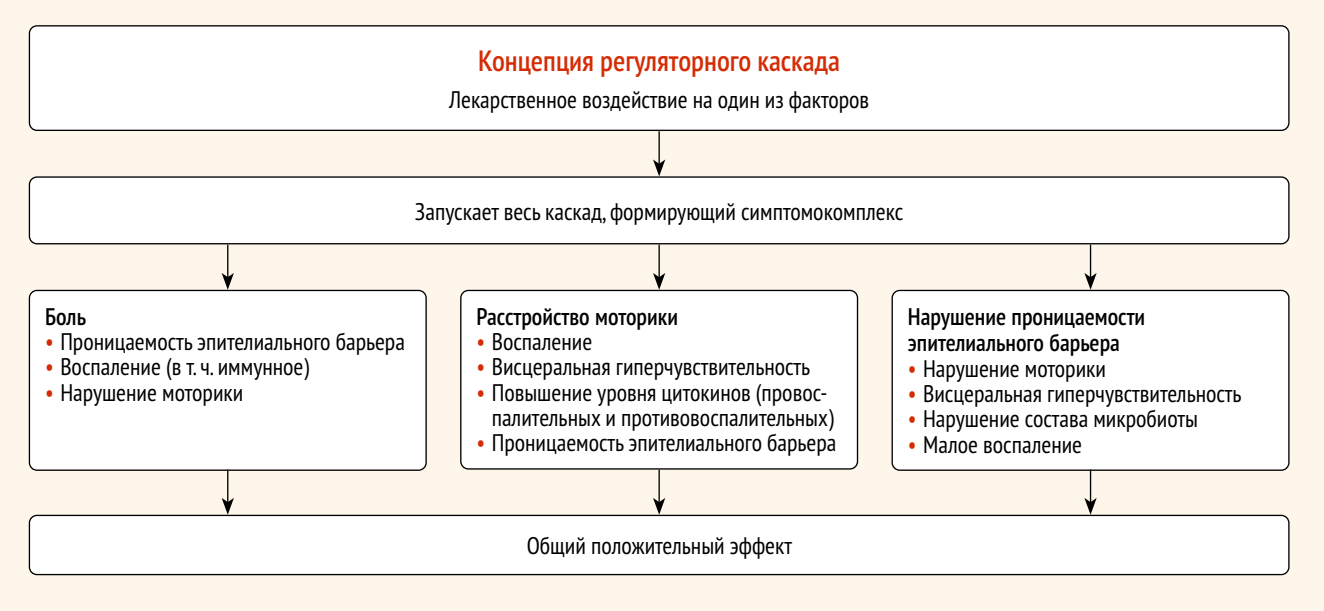
Последние 4–5 лет в связи с выдвинутой биологами концепцией регуляторного каскада начинают пересматриваться основные принципы лечения, так как согласно этой концепции лекарственное воздействие на один фактор распространяет свое влияние на весь регуляторный каскад, имея в конечном счете нормализацию всего патологического симптомокомплекса. Схематически эта концепция представлена на *рис. 1*.

Диагностика

Диагностика всегда начинается с установления клинического симптомокомплекса, и, несмотря на то что клиника может быть стертой, малосимптомной, выделение тех или иных эквивалентов важно, так как это позволяет определить зону повреждения и сформулировать наиболее рациональную программу исследований. Так, выделение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса приглашает к изучению пищевода; симптомы гастропатии – к поражению желудка и двенадцатиперстной кишки; гипопротеинемия и нарушение электролитного баланса – к патологии тонкой кишки; расстройства стула, метеоризм – к патологии толстой кишки. Инструментально-лабораторные исследования подтверждают (отрицают) предполагаемую патологию, устанавливают ее активность и распространенность. Так как важное значение в оценке патологии ЖКТ имеет состояние цитопротекции, то и она должна быть оценена. Выбор комплекса лечения определяет интенсивность, продолжительность и необходимость поддерживающей терапии.

Таким образом, следует признать, что современная патология ЖКТ (органическая и функциональная) формируется по принципам коморбидности и синдрома перекреста. Это заметно затрудняет клиническую практику и осложняет процесс диагностики и лечения. На сегодняшний день альтернативы этим подходам нет. Наиболее реальной, ограничивающей лекарственную терапию и сводящей ее к необходимому и достаточному уровню, является концепция регуляторного каскада, которая начала активно внедряться в практику и которой посвящена настоящая работа.

Рисунок 1. Вариант лечения с воздействием на один из компонентов, формирующих патологический симптомокомплекс
Figure 1. A treatment option to effect one of the components that form the pathological symptom complex



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ (ЧАСТЬ I)

Первой задачей лечения, которую мы бы хотели обсудить на основе собственного материала, явилась задача использования препарата, влияющего на одно из проявлений комбинированного симптомокомплекса, и оценки влияния на все его составляющие. Нами была избрана модель желчнокаменной болезни (ЖКБ) в стадии билиарного сладжа (БС). Изучено 110 больных: 1-й тип БС – 40 больных, 2-й – 40, 3-й– 30. Мужчин – 38, женщин – 72. Средний возраст – 54,6 ± 2,4 года. Все больные по получаемому лечению были разделены на 2 группы. *1-я группа* – 50 больных, которые получали отечественный препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Эксхол) в суточной дозе 15 мг/кг массы тела [5]. *2-я группа* – 60 больных (две подгруппы: 1-я подгруппа, 30 больных, имели нормальную толщину стенки желчного пузыря (ЖП); 2-я подгруппа, 30 больных, – утолщенную стенку ЖП) в качестве лечебного препарата получали гимекромон (Одестон) в суточной дозе 600 мг (исходно); если в течение недели эффект не достигался, доза препарата увеличивалась до 1200 мг в сутки [6].

У изучаемых больных, кроме базисных симптомов, формирующих билиарный симптомокомплекс, фиксировались симптомы дисфункциональных расстройств (желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ (ЧАСТЬ I)

Результаты лечения больных 1-й группы представлены на *рис. 2*.

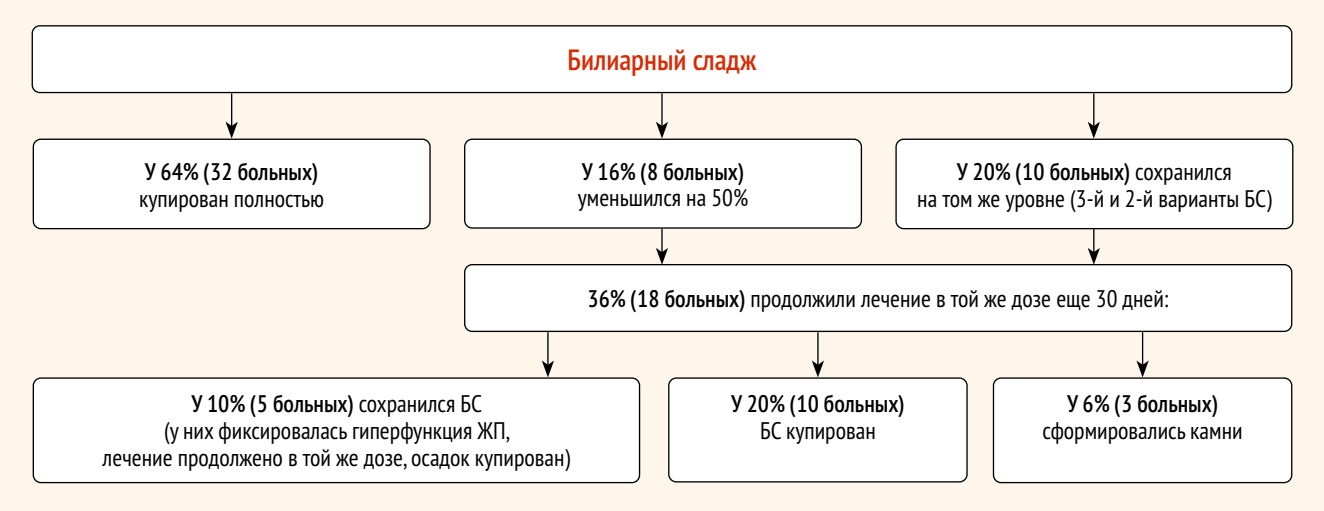
Представленные данные демонстрируют влияние лечения на основной компонент заболевания – БС. При этом видно, что добиться полного купирования удалось у 64% больных, и еще у 16% фиксировалось уменьшение БС на 50%, а у 20% он сохранялся полностью. Таким образом, за указанный срок эффективность составила 80%; 36% больных нуждались в продолжении лечения. Лечение было продолжено еще в течение месяца, при этом у 30% БС был купирован, а у 6% (двое больных) сформировались камни. Эти больные были оперированы, при этом ядро камня составил билирубин. Большая часть клинических проявлений носила ассоциированный характер (была сформирована расстройством моторики: желудок, дуоденум, толстая кишка) и была купирована в течение первых 7–10 дней лечения.

Боли и горечь сохранялись дольше, так как зависели от динамики БС. Заключая эту часть исследования, мы отметили эффективность одного препарата (Эксхол) в отношении всего симптомокомплекса, имеющего разный патогенез формирования конкретных симптомов.

Вторая часть исследования состояла в том, что группа из 60 больных, страдавших ЖКБ (в стадии БС), получала лечение селективным спазмолитиком – гимекромоном (Одестоном) в суточной дозе 600–1200 мг. Особенность исследования заключалась в том, что БС ЖП формировался за счет нарушения компонентов желчи (холестерин – билирубин – желчные кислоты), расстройства моторики ЖП и сфинктера Одди, нарушением градиента давления (билиарные протоки – внутрикишечное давление). Объектом воздействия была расстроенная моторика, а препаратом – селективный спазмолитик, работающий на уровне желчных путей и сфинктеров ЖП и Одди.

Восстановление моторики у больных с нормальной толщиной стенки ЖП фиксировалось в течение 7–10 дней, у больных с утолщенной стенкой – в течение 14–16 дней. Это привело к купированию клинической симптоматики (основной и ассоциированной, в т. ч. и той, которая формировалась за счет нарушения моторики толстой кишки). На фоне восстановления моторики (желчные пути и сфинктеры) БС был купирован у больных 1-й подгруппы и уменьшился у больных 2-й подгруппы (у больных

Рисунок 2. Результаты лечения больных 1-й группы
Figure 2. Response to the treatment in Group 1 patients



с утолщенной стенкой ЖП, что потребовало более продолжительного лечения).

На основании проведенного исследования можно констатировать, что современная патология ЖКТ (функциональная и органическая) носит коморбидный характер, при этом в лечении возможно использовать препарат, влияющий на одну из компонент патологического симптомокомплекса. Мы рассмотрели это на модели ЖКБ. Воздействие оказывали на одну из компонент патологического симптомокомплекса: 1 – на нарушенное равновесие составляющих желчи – УДХК (Эксхол), 2 – на нарушенную моторику – гимекромон. При этом общий эффект лечения был аналогичным:

- купирование БС,
- восстановление моторики,
- купирование клинической симптоматики.

Это важно, потому что лечение сложной (многокомпонентной) патологии может быть сведено к использованию препарата, влияющего на одну из составляющих регуляторного каскада (что исключает полипрагмазию и уменьшает осложнения).

Можно ли все современные принципы лечения свести к этому положению? Мы думаем, что нет. Так как развитие коморбидной патологии может совпасть по времени развития, но иметь разные патогенетические механизмы развития, и тогда лечение будет требовать либо использования препаратов с комбинированным механизмом действия, либо комбинации препаратов. Такой принцип пошагового комбинированного лечения в настоящее время сохраняет свое значение в полном объеме.

Настоящее положение явилось ***второй задачей***, которую мы бы хотели обсудить на основании результатов собственного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ (ЧАСТЬ II)

Материалом к изучению послужили данные одной из поликлиник, пациенты которой проходили ежегодное профилактическое обследование, включающее изучение жалоб и уточнение данных анамнеза; ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенологическое исследование, по показаниям – денситометрию желчи; биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин, билирубин, С-реактивный белок (СРБ)); общий анализ крови в динамике, СИБР (синдром избыточного бактериального роста, водородный тест).

Обследовано 989 пациентов (521 мужчина, 468 женщин). БС установлен у 208 (ж – 115, м – 83, соотношение 1,2 : 1, средний возраст – 49,1 ± 1,1 лет) чел. Распространенность БС составила 9,1% [7]. У 28,9% больных БС сочетался с кишечными расстройствами, которые квалифицировались как синдром раздраженного кишечника (СРК): 24 – запоры, 21 – диарея, 15 – смешанный вариант. Это сочетание дало нам основание рассмотреть клиническую ситуацию как сочетанный (коморбидный) вариант болезни и на примере этой сложной группы больных оценить лечение.

Для настоящего анализа было отобрано 60 больных, страдавших сочетанием ЖКБ в стадии БС и СРК. Популяция включала больных с БС 1-го типа – 19 больных, 2-го – 31, 3-го – 10; СРК с запором – 30 (50%) больных, с диареей – 21 (33,0%), со смешанным вариантом – 9 (13,4%) больных; СИБР зафиксирован у 43% больных.

В лечении использованы отечественные препараты Эксхол (*рис. 3*) и Спарекс – миотропный спазмолитик – российский препарат с технологией матричного высвобождения лекарственного вещества, что дает возможность поддерживать лечебную дозу в течение 12 ч, обеспечивая частоту приема 2 раза в сутки. Препарат Спарекс сертифицирован по стандарту GMP, награжден премией «Приоритет-2018» за уникальные технологии импортозамещения[1].

Лечение протокольное (пошаговое) с продолжительностью шага 4 нед. и оценкой эффективности по симптомам. Начиная со 2-го шага терапия носила комбиниро-

[1] Приоритет-2018: национальная премия в области передовых технологий. *ЗАО «Канонфарма продакшн»*. Режим доступа: https://prioritetaward.ru/participants/participant_165.html.

ванный характер. Каждый шаг сопровождался регулярным приемом пищи каждые 3–4 ч. Доза Эксхола составляла 15 мг/кг массы тела в сутки, Спарекса – 200 мг 2 раза в сутки 4 недели. Введение других препаратов определялось клинической необходимостью.

Актуальность проблемы лечения коморбидных заболеваний заключается в том, что количество госпитализаций, смертей, затрат на лечение неуклонно растет, а успехи лечения существенно не влияют на саму проблему [8]. Этим отчасти и объясняет избранный нами вариант лечения. Почему выбрано сочетание билиарной патологии и патологии толстой кишки? Потому что есть отличительная особенность колопатии: это увеличение проницаемости эпителиальных контактов, что ведет к транслокации флоры, развитию малого воспаления, а так как кишечник формирует градиент давления, обеспечивающий пассаж желчи, то избранное сочетание становится понятным.

РЕЗУЛЬТАТЫ (ЧАСТЬ II)

Шаг 1. 4-недельное лечение препаратом УДХК Эксхолом.

Алгоритм лечения больных с коморбидной патологией.

Шаг I. Результаты лечения Эксхолом.

а) Билиарный слажд:

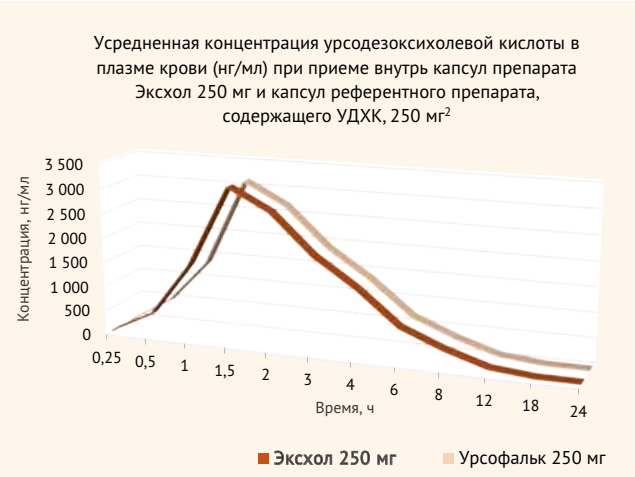
- у 30% купирован полностью;
- у 20% уменьшился на 50%;
- у 50% больных сохранился в прежнем объеме.

б) Синдром раздраженного кишечника:

- общая эффективность составила 50% (запор – 10%, диарея – 30%, смешанный вариант – 10%);
- это касается основных проявлений – частота и форма стула, боль; метеоризм сохранился у большей части больных.

Рисунок 3. Препарат Эксхол: биоэквивалентность с референтным препаратом, содержащим урсодезоксихолевую кислоту

Figure 3. Exhol: bioequivalence with the reference drug containing ursodeoxycholic acid



[2] Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эксхол (Урсодехол) (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофальк (Dr. Falk, Германия), 2008 г.

Шаг II. К лечению Эксхолом (у больных с купированием БС доза была уменьшена до 5 мг/кг, у больных с сохраненным БС доза сохранялась 15 мг/кг) был добавлен Спарекс в суточной дозе 400 мг – по 200 мг 2 раза в день.

Шаг III. Оценка предыдущего лечения (шага II), формирование оставшихся групп больных и их лечение.

а) Билиарный сладж:

- общая эффективность лечения составила 84%;
- у 3 больных (4,8%) сформировались камни ЖП;
- у 12,2% (8 больных) сохранился БС (по данным денситометрии – билирубиновый) [9].

б) Синдром раздраженного кишечника:

- общая эффективность лечения составила 87,8%;
- сохранились клинические признаки СРК у 12,54% больных (преимущественно смешанный вариант);
- при рассмотрении патогенетических звеньев было установлено, что у 6 больных поддерживал течение СРК синдром избыточного бактериального роста и у 2 – воспаление (по данным СРБ > 5–6 норм).

Лечебные действия:

- Больные с установленными камнями ЖП были оперированы (холецистэктомия).
- У больных с сохранившимся БС установлена их природа, характер билирубиновый; осуществлен поиск причин гемолиза, проведена консультация гематолога; совместное ведение гастроэнтерологом и гематологом.
- СРК:
  - Больные с СИБР санированы с использованием альфа-нормикса; контроль за состоянием кишечной флоры и ее коррекция.
  - Больным с признаками воспаления назначен и проведен курс лечения цитопротекторами (ребагит 1 табл. (100 мг) 3 раза; курс лечения составил 3 нед). Признаки воспаления и СРК были купированы.

Выводы по части II

Лечение больных с коморбидной патологией, отличающейся патогенезом по компонентам, составляющим сочетанный характер заболеваний, требует комплексной терапии. Для исследования мы наблюдали больных с сочетанием БС и СРК. Лечение проводилось отечественными препаратами – УДХК Эксхолом и пролонгированным спазмолитиком Спарексом. Алгоритм лечения носил пошаговый характер с оценкой эффекта каждого шага и коррекцией лечения в следующем разделе (шаг I, II, III). Общий эффект лечения (по нозологиям) составил 84 и 87,8%. В дальнейшем больные подлежат диспансерному наблюдению, принципы которого достаточно хорошо разработаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В вводной части настоящей работы рассмотрены общие вопросы современной гастроэнтерологической патологии, как органической, так и функциональной; обобщены последние рекомендации, касающиеся функциональных расстройств и предложенной классифика-

ции. В этом свете рассмотрены рациональные фармакотерапевтические подходы:

1) Используя положение о регуляторном каскаде, рассмотрена возможность эффекта одного препарата на весь патологический симптомокомплекс. Такая возможность продемонстрирована лечением 110 больных, которые были разделены на 2 группы, каждая из которых получала препарат, влияющий на одни из симптомов патологического симптомокомплекса. Это позволяет надеяться на внедрение такой тактики в практику, для чего необходимо расширить работы, подтверждающие это положение.

2) Лечение коморбидных заболеваний с разным патогенезом с использованием пошагового алгоритма лечения с оценкой предыдущего шага. Настоящее положение продемонстрировано на модели сочетанной патологии: БС и СРК (в исследовании участвовало 60 больных). Этот вариант лечения хорошо апробирован и в ближайшие годы сохранит свое значение.

Таким образом, мы пришли к следующим **выводам**:

1. Современная рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических больных может быть сведена к двум вариантам.
2. Первый вариант: один препарат на сложный многокомпонентный патологический симптомокомплекс.
3. Второй вариант: у больных с коморбидной патологией – пошаговая комбинированная терапия с оценкой каждого шага лечения и коррекцией следующего в зависимости от эффективности предыдущего.
4. Первый вариант лечения требует дальнейшей клинической апробации и при подтверждении эффективности – активного внедрения в практику. Второй вариант для коморбидной патологии остается ведущим (без видимой альтернативы).

Поступила / Received 15.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2021
Принята в печать / Accepted 02.08.2021

Список литературы

1. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., Ильчишина Т.А., Кайбышева В.О., Осипенко М.Ф. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(10):68–73. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/1064.
2. Самсонов А.А., Семенова А.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю, Лобанова Е.Г., Кузнецова Е.И. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Состояние вопроса на сегодняшний день. *Фарматека*. 2018;(2):13–17. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта – синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):14–23. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/68.
4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035.
5. Масловский Л.В. Вопросы диагностики и лечения билиарного сладжа. В: Минушкин О.Н. (ред.) *Заболевания желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение: материалы научно-практической конференции. Москва, 26 мая 2021 г.* М.; 2021. С. 23–27.
6. Минушкин О.Н. Желчнокаменная болезнь в стадии сладжа. Лечебные подходы. В: Минушкин О.Н. (ред.) *Заболевания желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение: материалы научно-практической конференции. Москва, 26 мая 2021 г.* М.; 2021. С. 38–49.
7. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит*. 2017;2(19):5–8. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/222/222.
8. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate Choice of Proton Pump Inhibitor Therapy in the Prevention and Management of NSAID-Related Gastrointestinal Damage. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1210–1217. https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x.
9. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю. Билиарный сладж, диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(9):14–20. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309.

References

1. Maev I.V., Bordin D.S., Eremina E.Yu., Ilchishina T.A., Kaibysheva V.O., Osipenko M.F. et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (A Review). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):68–73. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/1064.
2. Samsonov A.A., Semenova A.V., Andreyev D.N., Goncharenko A.Yu., Lobanova E.G., Kuznetsova E.I. Overlap Syndrome of Functional Dispepsia and Irritable Bowel Syndrome: Up-to-Date State of the Problem. *Farmateka*. 2018;(2):13–17. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
3. Ivashkin V.T., Poluektova Y.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of Drugs Most Commonly Prescribed at Functional Gastrointestinal Diseases (Functional Dyspepsia Syndrome and Irritable Bowel Syndrome) Observational Study Results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/68.
4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035.
5. Maslovsky L.V. Diagnostics and Treatment of Biliary Sludge. In: Minushkin O.N. (ed.) *Diseases of the Gastrointestinal Tract: Diagnosis and Treatment: Materials of the Scientific and Practical Conference. Moscow, May 26, 2021*. Moscow; 2021, pp. 23–27. (In Russ.).
6. Minushkin O.N. Gallstone Disease in the Sludge Stage. Therapeutic Approaches. In: Minushkin O.N. (ed.) *Diseases of the Gastrointestinal Tract: Diagnosis and Treatment: Materials of the Scientific and Practical Conference. Moscow, May 26, 2021*. Moscow; 2021. pp, 38–49. (In Russ.).
7. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhyonova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, Risk Factors, Formation, Diagnosis, Treatment Approaches. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;2(19):5–8. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/222/222.
8. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate Choice of Proton Pump Inhibitor Therapy in the Prevention and Management of NSAID-Related Gastrointestinal Damage. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1210–1217 https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x.
9. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhonova E.V., Vasilchenko S.A., Gurova N.Yu. Biliary Sludge: Diagnosis and Treatment at an Outpatients Clinic. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(9):14–20. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; oleg.minushkin@bk.ru