

Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей

Н.В. Бакулина, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, natalya.bakulina@szgmu.ru

С.В. Тихонов, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, sergeyvt2702@gmail.com

Н.Б. Лищук, <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>, lishchuk.nadezhda@mail.ru

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

Резюме

В обзорной статье описывается эпидемиология, клиническая картина, патогенез, подходы к диагностике и терапии хронического гастрита и функциональной диспепсии. Хронический гастрит – необоснованно распространенный диагноз в отечественной клинической практике, устанавливаемый у большинства пациентов с беспокоящими диспепсическими жалобами. В соответствии с международными согласительными документами, хронический гастрит прежде всего морфологическое понятие. Хронический гастрит не имеет патогномичных клинических признаков и должен диагностироваться в процессе гистологического исследования слизистой желудка. Функциональная диспепсия – диагноз, отражающий наличие у больного определенного симптомокомплекса (боли или жжение в эпигастрии, чувство переполнения или раннего насыщения) при отсутствии органических заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Вторичная диспепсия диагностируется у пациентов с органическими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, метаболическими или системными заболеваниями, являющимися причиной диспепсического синдрома. В процессе обследования пациента с беспокоящими диспепсическими жалобами врачу целесообразно использовать диагноз «диспепсия неуточненная» – предварительный диагноз до проведения лабораторного и инструментального обследования, направленного на выявление причины диспепсического синдрома. Диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется у пациентов с хеликобактерной инфекцией. Диагноз пересматривается в динамике и является правомочным в случае купирования жалоб в течение 6 мес. после эффективной эрадикации *H. pylori*.

Основными препаратами для лечения пациентов с жалобами диспепсического характера являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики. Фиксированная комбинация омепразола и домперидона с замедленным высвобождением активного вещества характеризуется оптимальной эффективностью и хорошим профилем безопасности у пациентов как с функциональной, так и с вторичной диспепсией и обеспечивает высокую приверженность к проводимому лечению.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, функциональная диспепсия, синдром эпигастральной боли, постпрандальный дистресс-синдром, ингибиторы протонной помпы, омепразол, прокинетики, домперидон

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей. *Медицинский совет*. 2021;(15):164–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-164-174>.

Конфликт интересов: статья написана при поддержке фармакологической компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Chronic gastritis and functional dyspepsia. Unity and struggle of two opposites

Natalia V. Bakulina, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, natalya.bakulina@szgmu.ru

Sergey V. Tikhonov, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, sergeyvt2702@gmail.com

Nadezhda B. Lishchuk, <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>, lishchuk.nadezhda@mail.ru

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

Abstract

The review article describes the epidemiology, clinical picture, pathogenesis, approaches to the diagnosis and treatment of chronic gastritis and functional dyspepsia. Chronic gastritis is an unreasonably common diagnosis in our clinical practice, which is diagnosed in patients with disturbing dyspeptic complaints. According to the agreement documents, chronic gastritis is primarily a morphological concept. Chronic gastritis has no pathognomonic clinical signs and should be diagnosed during the histological examination of the gastric mucosa. Functional dyspepsia is a diagnosis that reflects the presence of a certain symptom complex (pain or burning sensation in the epigastrium, a feeling of fullness or early satiety) in the absence of diseases that could explain the symptoms. Secondary dyspepsia is diagnosed in patients with organic diseases of the upper gastrointestinal tract, metabolic or systemic diseases that cause dyspeptic syndrome. In the process of examining a patient with disturbing dyspeptic complaints, it is advisable for the doctor to use the diagnosis "unspecified dyspepsia" – a preliminary diagnosis before laboratory and instrumental examination aimed at identifying the cause of the dyspeptic syndrome. Dyspepsia associated with *H. pylori* is

diagnosed in patients with *H. pylori* infection. The diagnosis is revised over time and is competent if complaints have been relieved within 6 months after effective *H. pylori* eradication.

The main drugs for the treatment of patients with dyspeptic complaints are proton pump inhibitors and prokinetics. Omeprazole with domperidone sustained release (SR) in a fixed dose combination is characterized by optimal efficacy and a good safety profile in patients with both functional and secondary dyspepsia and ensures a high level of treatment adherence.

Keywords: chronic gastritis, functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, prokinetics, domperidone

For citation: Bakulina N., Tikhonov S., Lishchuk N. Chronic gastritis and functional dyspepsia. Unity and struggle of two opposites. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):164–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-164-174>.

Conflict of interest: This article was written with the support of the pharmaceutical company Dr. Reddy's Laboratories Ltd. This has not influenced the authors' opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

По утверждению Л. Кэрлла: «Необходимо бежать со всех ног, чтобы только оставаться на месте, а чтобы куда-то попасть, надо бежать как минимум вдвое быстрее». Так, несмотря на проведения большого количества клинических исследований, доступность современных отечественных и зарубежных рекомендаций, посвященных хроническому гастриту и функциональной диспепсии, первичная заболеваемость населения Российской Федерации болезнями органов пищеварения за последние 20 лет существенно не изменилась: в 2000 г. – 32,3 человека, в 2019 г. – 33 человека на 1000 жителей [1]. На протяжении 20 лет в структуре заболеваний органов пищеварения во всех возрастных группах преобладают хронические гастриты и практически отсутствует диагноз «функциональная диспепсия» [1–3].

Функциональная диспепсия до сих пор является непривычным диагнозом, в особенности для терапевтов и врачей общей практики, к которым, как правило, обращаются пациенты с беспокоящими диспепсическими жалобами, что обуславливает отсутствие объективных статистических данных по данному заболеванию в нашей стране.

Гипердиагностика хронического гастрита отмечается не только в отечественной медицине. Обзорную статью от 2020 г., посвященную проблеме хронического гастрита, ведущие мировые эксперты в области гастроэнтерологии P. Malfertheiner и M. Rugge начинают следующими словами: «Гастрит широко и необоснованно диагностируется

у пациентов с жалобами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)» [4].

В обзорной статье обсуждаются дефиниции и патофизиология хронического гастрита и функциональной диспепсии, подходы к диагностике и лечению. Правильное понимание практикующими врачами взаимоотношения между хроническим гастритом и функциональной диспепсией, принципиального отличия патогенеза данных страданий, является крайне важным для выработки эффективной тактики обследования и лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Хронические гастриты – группа заболеваний, развивающихся вследствие различных причин и морфологически характеризующихся воспалением и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка [5, 6]. Исходя из приведенного определения, диагноз «хронический гастрит» является прежде всего морфологическим и устанавливается на основании гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Этиология хронического гастрита определяет выбор эффективного лечения. Этиологическая классификация гастритов, предложенная экспертами при создании Киотского консенсуса от 2015 г., приводится в *табл. 1* [7].

Хронический гастрит в подавляющем большинстве случаев не визуализируется при проведении стандартного эндоскопического исследования, при этом, согласно

● **Таблица 1.** Этиологическая классификация гастритов [7]

● **Table 1.** Etiological classification of gastritis [7]

Типы гастрита	Подтипы гастрита
Аутоиммунный гастрит	–
Инфекционный гастрит	Вызванный <i>H. pylori</i> ; вызванный другими бактериями (<i>Helicobacter hellmani</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Micobacteria</i> и т.д.); вызванный вирусами (энтеровирусный, цитомегаловирусный и др.); вызванный грибами; вызванный паразитами; флегмона желудка
Гастрит, вызванный внешними причинами	Лекарственный; алкогольный; радиационный; химический; на фоне дуоденогастральных рефлюксов
Гастрит, имеющий специфические причины	Лимфобластный; гигантский гипертрофический (болезнь Менетрие); аллергический; эозинофильный
Вторичный гастрит	При саркоидозе, при васкулитах, при болезни Крона

5-му положению Киотского консенсуса, эрозии желудка должны выноситься в диагноз отдельно от helicobактерного гастрита, учитывая их более частое возникновение вследствие лекарственного воздействия, в частности на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [7].

Хроническое воспаление в слизистой желудка, как правило, не беспокоит пациента. Проведенные исследования продемонстрировали, что выраженность воспалительных и дистрофических изменений слизистой не коррелирует с наличием и выраженностью клинической симптоматики. При этом у пациентов без воспалительных изменений слизистой могут присутствовать выраженные клиническими жалобами, оказывающие значимое влияние на качество жизни [8, 9]. Согласно положению 7 Киотского консенсуса, *H. pylori*-ассоциированный гастрит является причиной жалоб диспепсического характера лишь у части пациентов [7].

Распространенность хронического гастрита в популяции является крайне высокой (50–80% среди взрослого населения) и коррелирует с инфицированностью *H. pylori* [3, 10]. С возрастом частота заболевания увеличивается – до 50 лет ту или иную форму гастрита имеют 60%, в возрасте старше 50 лет – 95% населения [11]. Наиболее распространенной формой является helicobактерный гастрит – около 90% случаев, аутоиммунный гастрит составляет 5%, другие формы гастритов встречаются значительно реже [3, 6].

Нередким вариантом хронического гастрита, которому не уделяется должного внимания в клинической практике и в согласительных документах, является хронический билиарный рефлюкс-гастрит или химический гастрит типа С. Данная форма входила в рубрику гастрита с неустановленной этиологией по МКБ-10, в МКБ-11 гастрит на фоне дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) будет иметь отдельный шифр DA42.5¹. Хронический билиарный рефлюкс-гастрит развивается в результате заброса дуоденального содержимого, включающего желчные кислоты, панкреатические ферменты, лизолецитин и другие агрессивные субстанции. Причинами ДГР может быть нарушение моторики 12-перстной кишки, некоординированная работа антродуоденального перехода, повышение давления в желудке или ДПК, моторно-эвакуаторные нарушения в антродуоденальной зоне, нарушение моторики желчного пузыря или его отсутствие [12–14]. Желчные кислоты за счет их способности разрыхлять и разрушать фосфолипидный слой мембран способствуют диффузии ионов водорода в межклеточные пространства, вызывая их ацидификацию и ишемию слизистой оболочки желудка [14–16]. На фоне длительных патологических дуоденогастральных рефлюксов в слизистой оболочке антрального отдела нередко формируются участки кишечной метаплазии [14–19].

Исходом длительно протекающего хронического гастрита являются атрофические, метапластические, диспластические изменения слизистой оболочки, в ряде слу-

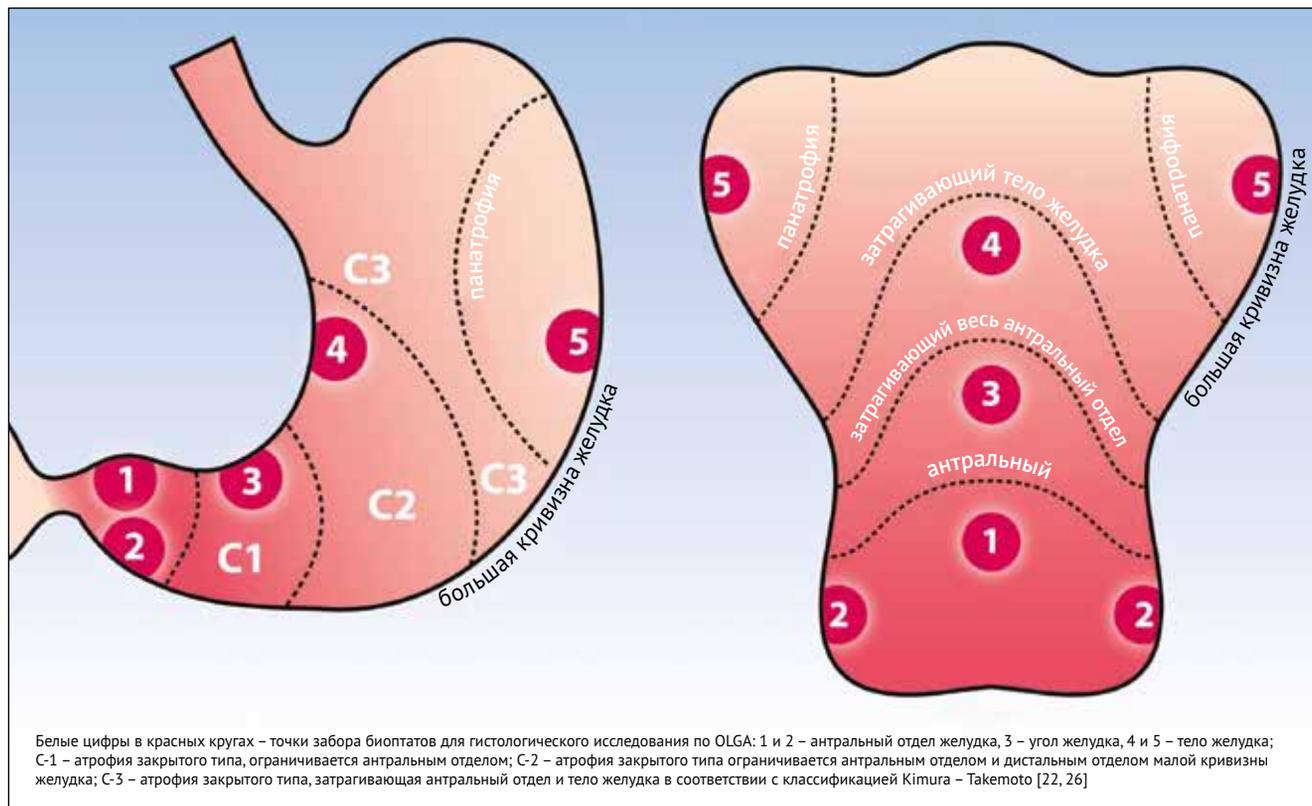
чаев аденокарцинома. Последовательность данных событий описана Р. Correa еще до открытия helicobактерной инфекции и получила название «каскад Correa» [20, 21]. Атрофия слизистой характеризуется нарастающим необратимым уменьшением количества желудочных желез, а метаплазия – замещением желудочного эпителия эпителиальными клетками других локализаций, как правило кишечными. Кишечная метаплазия может быть полной – замещение тонкокишечными клетками и неполной – замещение толстокишечными клетками [20–24]. Пациенты с выраженными атрофическими и метапластическими изменениями в слизистой желудка нуждаются в динамическом наблюдении и лечении [19–22]. Учитывая необратимость кишечной метаплазии, риски развития аденокарциномы сохраняются у пациентов даже после успешной эрадикации *H. pylori* [25].

Хронический гастрит – морфологический диагноз, устанавливающийся на основании эндоскопического исследования, позволяющего оценить локализацию и протяженность воспалительного и/или атрофического процесса и получить биоптаты слизистой для морфологического подтверждения заболевания (выраженность воспаления, наличие атрофии, метаплазии, дисплазии). Эндоскопическое исследование на аппаратуре экспертного класса с функцией высокого разрешения, в режиме NBI (Narrow Band Imaging – узкоспектральная эндоскопия), с проведением хромоскопии характеризуется наибольшей специфичностью и чувствительностью [26]. Классификация Kimura – Takemoto используется для описания протяженности атрофических изменений в желудке. Для постановки диагноза хронического гастрита, а также с целью стратификации риска рака желудка и определения дальнейшей тактики пациентам необходимо выполнить мультифокальную биопсию по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [26–31]. Согласно данному подходу два биоптата забираются из антрального отдела, два – из тела и один – из угла желудка. Дополнительная биопсия выполняется из антрального отдела желудка для проведения быстрого уреазного теста с целью выявления *H. pylori*. Эндоскопическая классификация Kimura – Takemoto и методология забора биоптатов по системе OLGA представлены на *рисунке* [26].

У пациентов с хроническим гастритом в клинической практике могут проводиться следующие лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение железа сыворотки, ферритина, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, диагностика *H. pylori* (неинвазивная: ¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение антител к *H. pylori* в крови; инвазивная: уреазный тест с биоптатом); ультразвуковое исследование брюшной полости; анализ кала на скрытую кровь; определение уровня пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17, антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла; суточная pH-импедансометрия верхних отделов ЖКТ, рентген желудка с барием [5, 6].

¹ МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра) [ICD-11]. Режим доступа: <https://icd11.ru>.

- **Рисунок.** Эндоскопическая классификация атрофического гастрита Kimura – Takemoto и методология забора биоптатов для гистологического исследования по системе OLGA
- **Figure.** Kimura-Takemoto endoscopic classification of atrophic gastritis and methodology of biopsy sampling for histological examination according to the OLGA system



ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В отличие от хронического гастрита функциональная диспепсия является клиническим диагнозом, который отражает наличие у больного определенного симптомокомплекса [32, 33]. Ключевой согласительный документ по диагностике и терапии данного заболевания – Римские критерии IV от 2016 г. [32]. Расширение представления о возможных клинических сочетаниях принято в ходе согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии 2020 г. Диспепсические симптомы часто сочетаются с симптомами вздутия в верхней части живота, тошнотой и отрыжкой (уровень согласия: 98%, А). При этом вздутие или заметное растяжение верхней части живота являются проявлениями симптомов диспепсии (уровень согласия: 61%, В). Типичные рефлюксные симптомы (изжога и регургитация) часто сочетаются с диспепсией [34].

Согласно Римским критериям IV, функциональная диспепсия диагностируется при наличии одного или более симптомов – боли или жжение в эпигастрии, чувство переполнения или раннего насыщения при отсутствии органических заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Симптомы должны присутствовать в течение последних 3 мес. при общей

продолжительности существования по крайней мере 6 мес. Частота симптомов должна быть три раза в неделю и более для чувства переполнения и раннего насыщения и один раз в неделю и более для боли и эпигастрального жжения [32–34].

Выделяют два типа функциональной диспепсии в зависимости от имеющихся клинических жалоб – синдром эпигастральной боли и постприандиальный дистресс-синдром [32–37]. Классификация функциональной диспепсии представлена в *табл. 2*.

В основе патогенеза функциональной диспепсии лежат процессы, не ассоциированные с воспалением на уровне слизистой желудка: нарушение моторики верхних отделов ЖКТ (замедление или ускорение эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации дна желудка), субклиническое воспаление в слизистой желудка, эозинофилия, нарушение выработки пептидных гормонов, висцеральная гиперчувствительность, хронический стресс и психологические особенности личности, патологическое функционирование центральной и периферической нервной системы, генетические факторы [35–40].

Согласно Римским критериям IV, симптоматика функциональных заболеваний ЖКТ может быть легкой, умеренной или тяжелой. Большинство пациентов с функциональными заболеваниями, в т. ч. функциональной диспепсией, имеют легкую и умеренную симптоматику, которая незначительно влияет на их соци-

● **Таблица 2.** Классификация функциональной диспепсии
 ● **Table 2.** Classification of functional dyspepsia

Тип функциональной диспепсии	Характерные жалобы	Частота жалоб, необходимая для постановки диагноза
Синдром эпигастральной боли	Боль в подложечной области до или после еды. Жжение в подложечной области до или после еды	≥1 раза в неделю
Постпрандиальный дистресс-синдром	Чувство переполнения в животе после еды. Чувство раннего насыщения, нежелания больше есть, возникающее во время еды	≥1 раза в неделю
Симптомы присутствуют в течение последних 3 мес. при общей продолжительности существования не менее 6 мес. У пациента отсутствуют органические заболевания, которые могут обуславливать присутствие диспепсического синдрома		

альную активность, однако у 20–25% пациентов имеются выраженные симптомы, значительно ухудшающие качество жизни. Функциональная диспепсия у таких пациентов, как правило, рефрактерна к стандартной соматотропной терапии, что требует проведения психофармакотерапии, психотерапевтической или психиатрической поддержки, но не влияет на продолжительность жизни [36–39].

Функциональная диспепсия – наиболее распространенная нозология среди функциональных расстройств. Согласно данным популяционных исследований, от 10 до 30% населения имеют жалобы диспепсического характера, при этом за помощью к врачу обращается лишь четверть пациентов [34–37].

Для практикующего врача важно, что функциональная диспепсия – это диагноз исключения. При консультации пациента, предъявляющего жалобы диспепсического характера, необходимо конкретизировать жалобы, собрать подробный анамнез, провести физикальное и лабораторное обследование с целью выявления симптомов тревоги: лихорадки, немотивированного похудения, дисфагии, рвоты с кровью или черного стула (мелена), появления алой крови в кале, анемии, лейкоцитоза, увеличения скорости оседания эритроцитов, появления симптомов диспепсии у пациентов старше 45 лет, онкологических заболеваний у кровных родственников [33, 36]. Обнаружение любого из этих симптомов или наследственная отягощенность делает диагноз функционального расстройства менее вероятным и требует тщательного диагностического поиска с целью исключения серьезного органического заболевания, в частности злокачественного новообразования.

В США и странах Западной Европы используется два подхода к обследованию пациентов с диспепсической симптоматикой: подход “test and treat” (лабораторно-инструментальное обследование больного → диагноз → лечение) и подход “treat and test” (эмпирической терапии без предварительного обследования → дообследование при неэффективности терапии) [41–43].

В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2016 г. пациентам с впервые возникшими симптомами диспепсии необходимо обязательное лабораторно-инструментальное обследование. К основным методам диагностики относят клинический и биохимический анализы крови, анализ

кала на скрытую кровь, ЭГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, диагностика хеликобактерной инфекции [37].

К дополнительным методам диагностики у пациентов с жалобами диспепсического характера относятся: рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки с барием, суточная рН-импедансометрия, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерная томография [36, 37].

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ДИАГНОЗОВ «ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ» И «ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ» В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Постановка диагноза «хронический гастрит» и/или «функциональная диспепсия» требует от практикующего врача достаточного опыта и клинического мышления. В клинической практике при обследовании и лечении пациентов с жалобами диспепсического характера целесообразно использовать следующую терминологию: диспепсия неуточненная (на этапе обследования); вторичная диспепсия (при выявлении органической причины жалоб); диспепсия, ассоциированная с *H. pylori* (при исчезновении диспепсии после эрадикации хеликобактера в течение 6 мес.); функциональная диспепсия (при исключении других причин); хронический гастрит (при морфологической верификации диагноза) [4, 36, 37]. Определения и их клиническая значимость представлены в табл. 3.

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения диспепсии [29]. Доказательством роли инфекции *H. pylori* в генезе диспепсического синдрома у ряда пациентов является небольшой, но статистически значимый положительный эффект от эрадикационной терапии – купирование симптоматики диспепсии с показателем number needed to treat (NNT) = 8–14 [44, 45]. Учитывая результаты клинических исследований, эксперты, принимавшие участие в создании Римских критериев IV, считают целесообразным проведение эрадикационной терапии у инфицированных *H. pylori* пациентов с диспепсией, особенно в случае присутствия синдрома эпигастральной боли [2, 3, 36, 45–49].

- **Таблица 3.** Термины, используемые в клинической практике и обозначающие различные варианты диспепсии
- **Table 3.** Terms used in clinical practice to describe different variants of dyspepsia

Термин	Определение и клиническая значимость
Диспепсия неуточненная	Предварительный диагноз до проведения лабораторного и инструментального обследования, направленного на выявления причины диспепсического синдрома
Вторичная диспепсия	Диагностируется у пациентов с органическими заболеваниями верхних отделов ЖКТ, метаболическими или системными заболеваниями, являющимися причиной диспепсического синдрома
Диспепсия, ассоциированная с <i>H. pylori</i>	Диагностируется у пациента с выявленной хеликобактерной инфекцией. Диагноз пересматривается в динамике и является правомочным в случае купирования диспепсического синдрома в течение 6 мес. после эффективной эрадикации <i>H. pylori</i>
Функциональная диспепсия	Диагноз устанавливается при исключении у пациента органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, метаболических или системных заболеваний, объясняющих имеющиеся жалобы. Диагноз устанавливается при отрицательном результате обследования на <i>H. pylori</i> . Диагноз устанавливается при сохранении жалоб диспепсического характера через 6 и более месяцев после эффективной эрадикационной терапии
Хронический гастрит	Диагноз, устанавливающийся по результатам патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Лечение пациентов с хроническим гастритом определяется этиологией, стадией болезни, особенностями патогенеза и наличием осложнений. Главная цель лечения – остановка или замедление прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки и уменьшение риска развития рака желудка, что в некоторых случаях достигается за счет воздействия на этиологические факторы хронического гастрита [4–6, 10, 11].

Основным эффективным вариантом лечения хеликобактерного гастрита (90% случаев хронического гастрита) является 14-дневная эрадикационная терапия [45].

Этиотропная и патогенетическая терапия аутоиммунного гастрита (3–5% случаев хронического гастрита) окончательно не разработана. В случае присутствия хеликобактерной инфекции пациентам показана эрадикационная терапия. В ряде работ исследовалась эффективность и безопасность ребамипида, малых доз ацетилсалициловой кислоты, витаминов, обладающих антиоксидантной активностью. У пациентов с аутоиммунным гастритом может использоваться симптоматическая терапия (прокинетики, альгинаты, адсорбенты, УДХК и т. п.); в случае развития недостаточности витаминов и микроэлементов назначается витамин D, магний, кальций, цианокобаламин, препараты железа в энтеральных и парентеральных формах [10, 48].

При хроническом рефлюкс-ассоциированном гастрите используются прокинетики, антациды, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), ингибиторы протонной помпы (ИПП), сорбенты и гастропротекторы [12, 49–51].

Лечение пациентов с функциональной диспепсией включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических методов. В современных российских и европейских рекомендациях по лечению функциональной диспепсии, основанных на принципах доказательной медицины, представлены четыре фармакотерапевтических подхода [32–37]:

- эрадикация *H. pylori*;
- антисекреторная терапия;

- прокинетическая терапия;
- психотерапия (антидепрессанты, анксиолитики).

Выбор варианта лечения определяется типом функциональной диспепсии. При наличии синдрома эпигастральной боли препаратами стартового выбора являются ИПП, в случае постпрандиального дистресс-синдрома – прокинетики. При двух типах функциональной диспепсии, а также синдроме перекреста востребована и комбинированная кислотосупрессивная и прокинетическая терапия. По данным S. Chen et al., при функциональной диспепсии частота ответа на терапию прокинетики – 61%, на эрадикационную терапию *H. pylori* – 38%, на терапию ИПП – 34% [52]. По данным других исследователей, показатель NNT для прокинетиков составляет 4, для антисекреторной терапии – 7, для эрадикационной терапии – 12 [53–56]. Психотропные препараты при функциональной диспепсии рассматриваются в качестве второй линии лечения.

На отечественном рынке используются следующие препараты, обладающие прокинетическим действием: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид и тримебутина малеат. Фармакологические эффекты метоклопрамида, итоприда гидрохлорида и домперидона связаны с блокадой D2-дофаминовых рецепторов. Антагонисты дофаминовых рецепторов повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную активность и препятствуют релаксации желудка, улучшают антродуоденальную координацию и ускоряют эвакуацию пищи из желудка [38, 57–59]. Из D2-дофаминоблокаторов в гастроэнтерологической практике преимущественно применяется домперидон и итоприда гидрохлорид, поскольку метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает большое количество побочных эффектов: экстрапирамидные расстройства, сонливость, беспокойство, депрессию, эндокринные нарушения – гиперпролактинемия и галакторею².

Учитывая результаты проведенных исследований, пациентам с функциональной диспепсией, как правило, требуется комбинированная терапия ИПП и прокинети-

² Инструкция к медицинскому применению препарата метоклопрамид. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_439.htm.

ками [37, 60]. Использование фиксированных комбинаций позволяет добиться предсказуемой клинической эффективности и безопасности, сделать терапию более рентабельной, а также повысить комплаентность.

Препарат Омез® ДСР является фиксированной комбинацией омепразола 20 мг и домперидона 30 мг с замедленным высвобождением активного вещества³. Патогенетически использование Омеза ДСР может быть оправдано у пациентов с различными вариантами диспепсии, как функционального, так и вторичного генеза; у пациентов с ГЭРБ, при хроническом рефлюкс-ассоциированном гастрите. Инновационная комбинированная лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает оптимальную эффективность, хороший профиль безопасности, экономичность и комплаентность к терапии. Оптимальная эффективность и комплаентность достигается однократным приемом препарата в течение суток. Благоприятный уровень безопасности определяется отсутствием пиковых концентраций домперидона в плазме крови, возникающих при использовании классических форм доставки. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации Омез® ДСР стабильно находится в терапевтическом коридоре, что минимизирует риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий⁴ [61].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка 46 лет обратилась на прием с жалобами на боль, тяжесть и распирание в эпигастрии после еды, возникающие ежедневно, и тошноту в утренние часы. Жалобы появились и нарастали в течение последнего года после перенесенной острой кишечной инфекции, а также на фоне психоэмоционального напряжения на работе и нерегулярного режима питания. Пациентка ранее к врачам не обращалась хронические заболевания отрицает, не курит, алкогольные напитки не употребляет. Наследственность неотягощена. При физикальном обследовании отмечается необильный беловатый налет на языке.

Пациентке был поставлен предварительный диагноз «Диспепсия неуточненная». Проведено комплексное обследование с целью исключения органической патологии: ЭГДС с биопсией по OLGA, определение антигенов *H. pylori* в стуле, клинический анализ крови, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, общий билирубин, амилаза, липаза, глюкоза), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Клинический и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости без патологических отклонений. По данным ЭГДС макроскопические изменения слизистой не определялись, по результатам патоморфологического исследования по системе OLGA выявлялось минимальное воспаление слизистой 1-й степени и 1-й стадии, локализованное пре-

имущественно в антральном отделе желудка. В стуле присутствовал антиген *H. pylori*.

На основании клинической картины, данных физического и лабораторно-инструментального обследования пациентке был установлен диагноз «Диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*». Пациентке была проведена 14-дневная эрадикационная терапия: омепразол 40 мг 2 р/сут, висмут трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, амоксициллин 1 г 2 р/сут. Эффективность эрадикационной терапии подтверждена через 1 мес. после ее завершения – иммуноферментный анализ кала на антигены *H. pylori* отрицательный.

После проведенной эффективной эрадикационной терапии интенсивность жалоб у пациентки значительно снизилась, однако через 5,5 мес. на фоне эмоционального стресса жалобы существенно усилились – жжение и чувство переполнения в эпигастрии после еды беспокоят больную ежедневно. При исследовании стула антигены *H. pylori* не определяются. Пациентке установлен диагноз «Функциональная диспепсия по типу синдрома эпигастриальной боли и постпрандиального дистресс-синдрома» и назначена терапия препаратом Омез® ДСР 1 капсула 1 р/сут на протяжении 4 нед. На 5-й день приема жалобы у пациентки значительно уменьшились, на 3-й нед. приема полностью купировались. Побочные эффекты в процессе терапии не возникали. На фоне нормализации психологического климата на работе и в семье жалобы диспепсического характера не беспокоят в течение 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность хронического гастрита в популяции является крайне высокой и коррелирует с инфицированностью *H. pylori*; жалобы диспепсического характера выявляются у 10–30% населения.

Хронический гастрит, как правило, не имеет симптоматики и должен диагностироваться при проведении патоморфологического исследования слизистой оболочки желудка по системе OLGA. Следствием длительно протекающего хронического гастрита являются атрофические, метапластические, диспластические изменения и опухоли слизистой. Этиотропная терапия при хроническом гастрите, в частности эрадикация *H. pylori*, до развития атрофии и метаплазии минимизирует риски развития рака желудка.

Врачам первичного звена, гастроэнтерологам, эндоскопистам важно диагностировать хронический гастрит, обращая внимание на проведение не только эндоскопической, но и мультифокальной биопсии, выявлять этиологические факторы и воздействовать на них; осуществлять динамическое наблюдение, интенсивность которого зависит от исходного состояния слизистой (атрофия, метаплазия, дисплазия).

Функциональная диспепсия диагностируется при исключении у пациента органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, метаболических или системных заболеваний, объясняющих имеющийся синдром эпигастриальной боли и/или постпрандиальный дистресс-синдром.

³ Инструкция к медицинскому применению лекарственного препарата Омез® ДСР. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_94309.htm.

⁴ Там же.

Основной целью терапии функциональной диспепсии является купирование симптоматики и улучшение качества жизни пациентов.

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов повышают приверженность лечению, позволяют оказывать влияние на различные звенья патогенеза заболевания. Примером рационального сочетания действующих веществ является Омез® ДСР, который содержит фиксированную комбинацию омепразола 20 мг

и домперидона 30 мг с замедленным высвобождением. Омез® ДСР доказал свою оптимальную эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с различными вариантами диспепсического синдрома, включая функциональную и вторичную по отношению к хроническому гастриту диспепсию.



Поступила / Received 01.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2021
Принята в печать / Accepted 16.09.2021

Список литературы

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В. и др. *Здравоохранение в России. 2019*. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: .
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и инновации (обзор литературы и резолюция экспертного совета российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/164>.
3. Бордин Д.С., Эмбунтнекс Ю.В., Воложанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
4. Ruge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2020;18(3):488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
5. Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Березина О.И., Быкова С.В., Винницкая Е.В., Гуляев П.В. и др. Система поддержки принятия врачебных решений. *Гастроэнтерология: клинические протоколы лечения*. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021. 136 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
6. Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2007;(3):71–76. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody/viewer>.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
8. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
9. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.-R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–1479. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.
10. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Львова Н.В., Скибина Ю.С., Иневатова В.С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):18–23. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>.
11. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 704 с. Режим доступа: <https://bookree.org/reader?file=1348790&pg=0>.
12. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Скибина Ю.С. Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом. *Медицинский алфавит*. 2017;19(2):28–31. Режим доступа: <https://www.med-alpha.net.com/jour/article/view/226/0>.
13. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. *РМЖ*. 2016;(17):1119–1124. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogennosty_GERB_Mif_ili_realynosty.
14. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. *Желчный рефлюкс: современные теория и практика*. М.: Форте принт; 2014. 36 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7640>.
15. Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(1):86–93. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8840>.
16. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–240. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.3.235>.
17. Elhak N.G., Mostafa M., Salah T., Haleem M. Duodenogastroesophageal reflux: results of medical treatment and anti-reflux surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):120–126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18507090>.
18. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):10–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03040.x>.
19. Salomoni M., Zuccato E., Granelli P., Montorsi W., Doldi S.B., Germiniani R., Mussini E. Effect of bile salts on carbonic anhydrase from rat and human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):28–32. <https://doi.org/10.3109/0036528909092235>.
20. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735–6740. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/52/24/6735.full-text.pdf>.
21. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):29–36. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305001-00006>.
22. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGa and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21:579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>.
23. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>.
24. Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.-W., Park S.B., Cho M. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? *Surg Endosc*. 2015;29:3761–3767. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4151-8>.
25. Take S., Mizuno M., Ishiki K., Kusumoto C., Imada T., Hamada F. et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):281–288. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>.
26. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
27. Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098086>.
28. Ruge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGa staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
29. Ruge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechagoet J. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>.
30. Ruge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGa staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>.
31. Ruge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGa gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a longterm follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>.
32. 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>.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2016;(2):5–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10147>.

34. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
35. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
36. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123/98>.
38. El-Serag H.B., Talley N.J. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(4):387–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01706.x>.
39. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
40. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Kondo T., Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol.* 2019;54(4):305–311. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01550-4>.
41. Janssen M., Laheij R.J.F., De Boer W., Jansen, J. Test first or treat first? A randomized comparison of treatment strategies for dyspepsia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2007;19(10):A55–A56. Available at: https://www.researchgate.net/publication/296112584_Test_first_or_treat_first_A_randomized_comparison_of_treatment_strategies_for_dyspepsia.
42. Delaney B.C. Dyspepsia management in the millennium: to test and treat or not? *Gut.* 2003;52(1):10–11. <https://doi.org/10.1136/gut.52.1.10>.
43. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1501505>.
44. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с. Режим доступа: <http://i.uran.ru/webcab/system/files/bookspdf/infekciya-helicobacter-pylori/infekciya.pdf>.
45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence consensus report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
46. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F., Shi W.J., Liu W., Pan X.-L., Zhang G.-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(5):241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
47. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
48. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.
49. Chen H., Li X., Ge Z., Gao Y., Chen X., Cui Y. Rabeprazole combined with hydroalcalite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(3):197–201. <https://doi.org/10.1155/2010/846353>.
50. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in Helicobacter pylori-induced gastritis. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(11):2135–2146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.03.008>.
51. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):57–63. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
52. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis.* 2013;14(12):623–625. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1111/1751-2980.12094>.
53. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M., Delaney B. Systemic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralofate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(10):1215–1227. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1046/j.1365-2036.2003.01575.x>.
54. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2621–2626. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08724.x>.
55. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakili N., Forman D., Talley N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1329–1337. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.026>.
56. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):689–696. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280535>.
57. Лазебник Л.Б., Алексеев С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Терапия.* 2019;3(5):12–18. <https://doi.org/10.18565/terapia.2019.3.12-18>.
58. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка. Проблемы, пути решения, достижения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;7(7):167–185. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
59. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.-H., Meng L.-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
60. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. *Кислотозависимые заболевания.* М.: Ремедиум; 2020. 88 с. Режим доступа: https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view_result=Y.
61. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf.* 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V. et al. *Health care in Russia.* 2019. Moscow; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
2. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):4–21. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/164>.
3. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S. et al. European registry Helicobacter pylori (HP-EUREG): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
4. Ruge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol.* 2020;18(3):488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
5. Bordin D.S., Bakulin I.G., Berezina O.I., Bikova S.V., Vinnickaya E.V., Gulyaev P.V. et al. *Clinical decision support system. Gastroenterology: clinical treatment protocols.* Moscow: NIOZMM DZM; 2021. 136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
6. Minushkin O.N. Chronic gastritis: views, diagnosis, treatment approaches. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2007;3(7):71–76. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-gastrit-predstavleniya-diagnostika-lechebnye-podhody/viewer>.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
8. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
9. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.-R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466–1479. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.

10. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Lvova N.V., Skibina Y.S., Inevatova V.S. Chronic gastritis: modern state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000693>.
11. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (eds.). *Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 704 p. (In Russ.) Available at: <https://bookree.org/reader?file=1348790&pg=0>.
12. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Skibina Yu.S. Some approaches to treatment of patients with chronic (biliary) reflux gastritis. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;19(2):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/226/0>.
13. Simanenkov V.I., Tichonov S.V., Lishchuk N.B. Heterogeneity of gastroesophageal reflux disease. Myth or reality. *RMZh = RMJ*. 2016;(17):1119–1124. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Geterogenosty_GERB_Mif_jili_realnosty.
14. Gubergeric N.B., Lukashevich G.M., Fomenko P.G., *Bile reflux: current theory and practice*. Moscow: Forte print; 2014. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7640>.
15. Lapina T.L., Kartavenko I.M., Ivashkin V.T. Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(1):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8840>.
16. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–240. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.3.235>.
17. Elthak N.G., Mostafa M., Salah T., Haleem M. Duodenogastroesophageal reflux: results of medical treatment and anti-reflux surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):120–126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18507090>.
18. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):10–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03040.x>.
19. Salomoni M., Zuccato E., Granelli P., Montorsi W., Doldi S.B., Germiniani R., Mussini E. Effect of bile salts on carbonic anhydrase from rat and human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):28–32. <https://doi.org/10.3109/00365528909092255>.
20. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735–6740. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/52/24/6735.full-text.pdf>.
21. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):29–36. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305001-00006>.
22. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21:579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>.
23. Matsuhsita T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>.
24. Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.-W., Park S.B., Cho M. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? *Surg Endosc*. 2015;29:3761–3767. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4151-8>.
25. Take S., Mizuno M., Ishiki K., Kusumoto C., Imada T., Hamada F. et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):281–288. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>.
26. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
27. Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098086>.
28. Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Mor A., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
29. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechagoet J. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>.
30. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>.
31. Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a longterm follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>.
32. 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>.
33. Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., Andreev D.N., Zaborovskiy A.V. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10147>.
34. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
35. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
36. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
37. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123/98>.
38. El-Serag H.B., Talley N.J. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(4):387–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01706.x>.
39. Talley N.J. Editorial: moving away from focussing on gastric pathophysiology in functional dyspepsia: new insights and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):141–144. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.519>.
40. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Kondo T., Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):305–311. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01550-4>.
41. Janssen M., Laheij R.J.F., De Boer W., Jansen J. Test first or treat first? A randomized comparison of treatment strategies for dyspepsia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;19(10):A55–A56. Available at: https://www.researchgate.net/publication/296112584_Test_first_or_treat_first_A_randomized_comparison_of_treatment_strategies_for_dyspepsia.
42. Delaney B.C. Dyspepsia management in the millennium: to test and treat or not? *Gut*. 2003;52(1):10–11. <https://doi.org/10.1136/gut.52.1.10>.
43. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
44. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Infection Helicobacter pylori*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 256 p. (In Russ.) Available at: <http://i.urau.ru/webcab/system/files/bookspdf/infekciya-helicobacter-pylori/infekciya.pdf>.
45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
46. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F., Shi W.J., Liu W., Pan X.-L., Zhang G.-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
47. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
48. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., Sabatino A.D., Meggio A., Cesaro P. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [ALGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>.
49. Chen H., Li X., Ge Z., Gao Y., Chen X., Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(3):197–201. <https://doi.org/10.1155/2010/846353>.
50. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in Helicobacter pylori-induced gastritis. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(11):2135–2146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.03.008>.
51. N.Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tichonov S.V. Tichonov Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii*

- arkhiv = *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
52. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis*. 2013;14(12):623–625. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1111/1751-2980.12094>.
 53. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M., Delaney B. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(10):1215–1227. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63.10.1046/j.1365-2036.2003.01575.x>.
 54. Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2621–2626. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08724.x>.
 55. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1329–1337. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.026>.
 56. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):689–696. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280535>.
 57. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Terapiya = Therapy*. 2019;(3):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.12-18>.
 58. Kareva E.N., Serebrova S.Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders (review). *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
 59. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.-H., Meng L.-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
 60. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. *Acid-dependent diseases*. Moscow: Remedium; 2020. 88 p. (In Russ.) Available at: https://remedium.ru/doctor/gastroenterology/kislotozavisimye-zabolevaniya/?view_result=Y.
 61. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf*. 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.

Информация об авторах:

Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natalya.bakulina@szgmu.ru

Тихонов Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; sergeyvt2702@gmail.com

Лищук Надежда Биржановна, ассистент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; lishchuk.nadezhda@mail.ru

Information about the authors:

Natalia V. Bakulina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natalya.bakulina@szgmu.ru

Sergey V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeyvt2702@gmail.com

Nadezhda B. Lishchuk, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; lishchuk.nadezhda@mail.ru