

# Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA

**В.В. Цуканов<sup>1✉</sup>**, gastro@imprn.ru, **М.А. Черепнин<sup>1</sup>**, **А.В. Васютин<sup>1</sup>**, **Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>**, **Э.В. Каспаров<sup>1</sup>**, **Н.А. Масленникова<sup>2</sup>**, **Н.В. Павлова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>3</sup>ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

## Резюме

**Введение.** В последнее время значимой проблемой в терапии стала рефрактерная к ингибиторам протонной помпы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В ряде работ отмечаются значительные отличия эффективности лечения эзофагита и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В этой связи представляется рациональным получение новых данных о результатах лечения различных клинических вариантов ГЭРБ.

**Цель.** Выполнить проспективное обсервационное пострегистрационное исследование эффективности рабепразола (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ через 2 и 4 нед. терапии и эзофагитом стадий А и В через 4 нед. терапии (GERBERA).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 75 больных с ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст – 41,7 ± 1,5 года). Клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, изучение качества жизни пациентов проходило в течение трех визитов: до начала лечения, через 2 и через 4 нед. терапии. Фиброэзофагогастроуденоскопия осуществлялась всем пациентам до начала лечения и пациентам с эзофагитом через 4 нед. терапии. Все пациенты получали рабепразол (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день. Определение изжоги и кислой отрыжки осуществлялось согласно рекомендациям Монреальского консенсуса, диагностика эзофагита выполнялась на основании Лос-Анджелесской классификации.

**Результаты и обсуждение.** Среди больных с НЭРБ через 2 нед. ответили на терапию Разо® 74,1% пациентов, через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (p = 0,008). Заживление эрозий через 4 нед. отмечалось у 90,5% пациентов с эзофагитом. Терапия Разо® сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни и удовлетворенностью пациентов итогами применения Разо®.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования мы получили высокую эффективность Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии больных с НЭРБ и эрозивным эзофагитом.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, эзофагит, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, лечение

**Благодарности:** исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский совет.* 2022;16(7):28–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study

**Vladislav V. Tsukanov<sup>1✉</sup>**, gastro@imprn.ru, **Mikhail A. Cherepnin<sup>1</sup>**, **Alexandr V. Vasyutin<sup>1</sup>**, **Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>**, **Edward V. Kasparov<sup>1</sup>**, **Nadezhda A. Maslennikova<sup>2</sup>**, **Nadezhda V. Pavlova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>3</sup>Dr. Reddy's Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

## Abstract

**Introduction.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is extremely common in the structure of gastroenterological diseases.

**Aim.** To conduct a prospective observational post-marketing study of rabeprazole (Razo®) 20 mg taking once daily in patients with non-erosive reflux disease (NERD) after 2 and 4 weeks of therapy and esophagitis stage A and B after 4 weeks of therapy (GERBERA).

**Materials and methods.** 75 patients with GERD were included in the study (36 men and 39 women, mean age  $41.7 \pm 1.5$  years). Clinical examination with the completion of standard questionnaires, assessment of the quality of life of patients were performed at three visits: before the start of the treatment, after 2 and 4 weeks of therapy. Fibroesophagogastroduodenoscopy was performed in all patients before treatment and in patients with esophagitis after 4 weeks of therapy. All patients received rabeprazole (Razo®) at a dose of 20 mg once a day for the treatment of GERD. The diagnosis of heartburn and sour eructation was carried out according to the recommendations of the Montreal Consensus, the diagnosis of esophagitis was performed based on the Los Angeles classification.

**Results and discussion.** Among patients with NERD, 74.1% of patients responded to Razo® therapy after 2 weeks of treatment, after 4 weeks the proportion of responders increased to 94.4% ( $p = 0.008$ ). Healing of erosions after 4 weeks was observed in 90.5% of patients with esophagitis. Razo® therapy was accompanied by a pronounced improvement in GERD patients in all parameters of quality of life and patient satisfaction with the results of Razo® treatment.

**Conclusion.** Based on the results of our study, we obtained high efficacy of Razo® at a dose of 20 mg once a day for the treatment of patients with NERD and erosive esophagitis.

**Keywords:** GERB, esophagitis, proton pump inhibitors, rabeprazole, treatment

**Acknowledgment:** the research was carried out with the financial support of the company “Dr. Reddy’s Laboratories”

**For citation:** Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее частых патологий в структуре гастроэнтерологических заболеваний [1]. По данным современного метаанализа, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составляет 13,3% [2]. Аналогичный уровень распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ приводится в российском мультицентровом исследовании, основанном на данных 7 812 чел. [3]. К ведущим фенотипам ГЭРБ принято относить неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая составляет в структуре патологии 60–70%, эрозивный эзофагит (ЭЭ), отмечающийся у 30% больных, и пищевода Барретта, который регистрируется у 6–8% пациентов в структуре ГЭРБ [4]. Одной из наиболее значимых проблем в ведении пациентов с патологией пищевода является высокая частота рефрактерных к ингибиторам протонной помпы (ИПП) симптомов ГЭРБ, которые по современным данным достигают 40% [5]. В этой связи внимание к новым исследованиям терапии ГЭРБ является весьма значительным [6, 7], что и обуславливает целесообразность проведения новых исследований.

**Цель.** Оценить эффективность монотерапии рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения и пациентов с эрозивным эзофагитом в стадиях А и В в течение 4 нед. терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. было выполнено проспективное обсервационное исследование эффективности рабепразола у больных с НЭРБ и эзофагитом стадий А и В (GERD Prospective Observational Study of Efficiency of Rabeprazole

Treatment – GERBERA). В исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст которых составил  $41,7 \pm 1,5$  года). НЭРБ была диагностирована у 54 пациентов (26 мужчин и 28 женщин, средний возраст –  $40,7 \pm 1,6$  года), эзофагит в стадиях А и В отмечался у 21 человека (10 мужчин и 11 женщин, средний возраст –  $44,4 \pm 3,1$  года). Клинический осмотр и эндоскопическое обследование пациентов проводилось на базе лечебно-диагностического отделения клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (г. Красноярск).

Критерии включения в исследование:

1. Подписание информированного согласия пациентом на участие в исследовании.
2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет.
3. Диагностика рефлюкс-эзофагита в стадиях А или В по Лос-Анджелесской классификации по итогам эндоскопического исследования.

4. Определение НЭРБ в результате клинического осмотра (частота изжоги и/или кислой отрыжки не реже 1 раза в нед.) и эндоскопического обследования, исключавшего наличие эрозий и язв в пищеводе.

Критерии исключения:

1. Частота изжоги и/или кислой отрыжки реже 1 раза в нед. у пациентов без эзофагита.
2. Наличие рефлюкс-эзофагита в стадии С или D по Лос-Анджелесской классификации по результатам эндоскопического исследования.
3. Прием какого-либо ИПП за последние 14 дней перед началом исследования.
4. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность.
5. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность.
6. Психические заболевания.
7. Противопоказания к эндоскопическому исследованию.

8. Наличие жалоб на изжогу или кислую отрыжку в ночное время.

9. Использование других кислотосупрессивных препаратов одновременно с рабепразолом во время исследования.

10. Беременность или период лактации.

11. Текущее злоупотребление алкоголем или наркотиками.

12. Любое выраженное хроническое заболевание, которое может исказить результаты или помешать участию пациента в исследовании.

Обследование пациентов проводилось в течение трех визитов. До начала лечения осуществлялся нулевой визит, во время которого проводился клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, позволявших изучать анамнестические данные, симптоматику ГЭРБ, диспепсии, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и качества жизни, осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Качество жизни определялось с помощью опросника SF-8. При соответствии критериям включения пациенту назначался препарат Разо® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия) в дозе 20 мг 1 раз в день. Первый визит выполнялся через 2 нед. терапии препаратом. Во время этого визита проводился клинический осмотр с продолжением заполнения стандартных анкет для определения динамики клинической симптоматики, оценки качества жизни и удовлетворенности лечением ГЭРБ, которая определялась по шкале Лайкерта. Для больных НЭРБ, полностью ответивших на лечение, первый визит был конечной точкой исследования. Больные НЭРБ с сохранявшимися изжогой и/или кислой отрыжкой не реже 1 раза в нед. продолжали лечение до окончания исследования. Второй визит проводился через 4 нед. лечения. Во время второго визита осуществлялся клинический осмотр для изучения динамики клинической симптоматики и оценки качества жизни на основании стандартных анкет. У пациентов с эрозивным эзофагитом выполнялась контрольная ФЭГДС с оценкой эффективности лечения эзофагита. Второй визит являлся конечной точкой исследования для всех пациентов, продолжавших лечение после первого визита.

При клиническом обследовании пациентов измерялись их рост и вес с вычислением индекса массы тела (ИМТ, индекс Кетле). Определение ИМТ осуществлялось по формуле  $ИМТ = \text{вес}(\text{kg})/\text{рост}(\text{m})^2$  с выделением следующих групп: 1 – дефицит массы тела (ИМТ меньше 18,5); 2 – нормальные показатели (ИМТ = 18,5–24,99); 3 – избыточная масса тела (ИМТ = 25,0–29,99); 4 – ожирение (ИМТ = 30,0 и более).

Диагностика изжоги и кислой отрыжки осуществлялась на основании Монреальского консенсуса по ГЭРБ [8]. НЭРБ определялась как наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии поврежденной слизистой пищевода во время эндоскопического обследования [8–10]. Диагностика диспепсии и СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV [11, 12]. Определение эзофагита выполнялось на основании Лос-Анджелесской классификации [13].

ФЭГДС проводилась с помощью видеогастроскопа Olympus GIF-XP190N для системы EVIS EXERA III.

Исследование осуществлялось с разрешения этического комитета Красноярского научного центра (протокол №2 от 12.01.2021). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica 7,0 и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Количественные показатели представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $C_{25}-C_{75}$ ). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критерия Манна-Уитни при межгрупповом анализе и критерия Вилкоксона при анализе показателей в рамках одной исследуемой группы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Была изучена динамика сочетания жалоб на ежедневную изжогу и/или ежедневную кислую отрыжку (в данном исследовании изжога и кислая отрыжка не распределялись в разные группы для индивидуального анализа). Среди пациентов с НЭРБ ( $n = 54$ ) через 2 нед. был ответ на терапию Разо® у 74,1% пациентов (отсутствие жалоб на ежедневную изжогу и ежедневную кислую отрыжку), через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (ОШ = 0,19; ДИ 0,06–0,65;  $p = 0,008$ ). Из числа пациентов с эзофагитом ( $n = 21$ ) через 2 нед. приема Разо® ежедневная изжога и ежедневная отрыжка не определялись у 66,7% лиц, а через 4 нед. – у 95,2% пациентов (ОШ = 0,14; ДИ 0,02–0,92;  $p = 0,05$ ). При анализе динамики симптомов у всех обследованных пациентов ( $n = 75$ ) через 2 нед. ответили на лечение 72,0% больных, а через 4 недели – 94,7% пациентов (ОШ = 0,16; ДИ 0,05–0,47;  $p < 0,001$ ). Применение Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки позволило добиться заживления эрозий в пищеводе через 4 нед. лечения у 90,5% больных. У лиц с эзофагитом в стадии А через 4 нед. терапии ответ составлял 92,9%, у лиц с эзофагитом в стадии В – 85,7% ( $p = 0,79$ ), т. е. терапия препаратом Разо® позволила добиться значительного улучшения состояния пациентов через 2 нед. терапии и получения хорошего клинического эффекта у больных НЭРБ и ЭЭ через 4 нед. лечения.

У пациентов с НЭРБ при объединении лиц, ответивших и не ответивших на лечение через 2 нед., была получена выраженная положительная динамика качества жизни по всем параметрам, включая общее состояние здоровья, физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья (табл. 1). Отдельно было проанализиро-

- **Таблица 1.** Динамика качества жизни пациентов с НЭРБ через 2 нед. терапии (опросник SF-8, n = 54, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 1.** Changes in NERD patients' quality of life after two-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 54, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))

Параметр качества жизни	№ вопроса	Период		p
		до лечения	после 2 нед. терапии	
Общее состояние здоровья (GH)	1	40 (40-40)	60 (60-80)	<0,001
Физическое функционирование (PF)	2	50 (25-50)	75 (50-75)	<0,001
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	3	50 (25-75)	75 (50-100)	<0,001
Интенсивность боли (BP)	4	60 (40-80)	80 (60-100)	<0,001
<b>Физический компонент здоровья (PCS)</b>	1-4	48,75 (37,5-58,75)	71,25 (62,5-82,5)	<0,001
Жизненная активность (VT)	5	50 (25-50)	75 (50-75)	<0,001
Социальное функционирование (SF)	6	50 (50-75)	75 (50-100)	<0,001
Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)	7	50 (25-75)	75 (50-100)	<0,001
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	8	50 (50-75)	75 (50-100)	<0,001
<b>Психологический компонент здоровья (MCS)</b>	5-8	50,0 (37,5-68,75)	75,0 (56,25-87,5)	<0,001
<b>Общий балл SF-8</b>	1-8	49,37 (41,25-61,25)	73,75 (63,75-85,62)	<0,001

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

- **Таблица 2.** Динамика качества жизни пациентов с НЭРБ, лечившихся 4 нед. (опросник SF-8, n = 14, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 2.** Changes in NERD patients' quality of life after four-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 14, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>))

Параметр качества жизни	№ вопроса	Период			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
		до лечения	после 2 нед. терапии	после 4 нед. терапии			
Общее состояние здоровья (GH)	1	40 (40-40)	50 (40-60)	70 (40-80)	=0,01	=0,003	=0,01
Физическое функционирование (PF)	2	50 (25-75)	62,5 (50-75)	75 (50-100)	=0,06	=0,01	=0,05
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	3	50 (25-75)	62,5 (50-100)	75 (50-100)	=0,01	=0,005	=0,14
Интенсивность боли (BP)	4	60 (40-60)	70 (60-80)	80 (80-100)	=0,03	=0,005	=0,03
<b>Физический компонент здоровья (PCS)</b>	1-4	47,5 (37,5-56,25)	61,25 (48,75-80,0)	77,5 (60-95)	=0,003	=0,001	=0,01
Жизненная активность (VT)	5	50 (25-50)	62,5 (50-75)	75 (50-100)	=0,008	=0,006	=0,12
Социальное функционирование (SF)	6	50 (50-50)	50 (50-75)	75 (50-100)	=0,04	=0,02	=0,08
Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)	7	50 (50-75)	75 (50-100)	87,5 (75-100)	=0,003	=0,005	=0,12
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	8	62,5 (50-75)	50 (50-100)	75 (75-100)	=0,34	=0,04	=0,04
<b>Психологический компонент здоровья (MCS)</b>	5-8	50,0 (37,5-68,75)	56,25 (50,0-87,5)	81,25 (62,5-93,75)	=0,01	=0,002	=0,03
<b>Общий балл SF-8</b>	1-8	46,25 (41,88-56,25)	57,19 (50,63-83,75)	78,13 (55,0-94,38)	=0,001	<0,001	=0,02

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

вано изменение качества жизни в процессе терапии у пациентов с НЭРБ, не ответивших на применение Разо® через 2 нед. Несмотря на отсутствие полного ответа по клинической симптоматике, через 2 нед. лечения у пациентов регистрировалась положительная динамика качества жизни по большинству параметров, которая становилась значительной через 4 нед. лечения (табл. 2). Заслуживает внимания выраженная динамика качества жизни при лечении препаратом Разо® у больных эзофа-

гитом. Уже через 2 нед. терапии по всем изучаемым параметрам была достигнута оптимизация показателей, которая являлась значительной через 4 нед. (табл. 3).

В последнее время уделяется большое внимание исследованию клинических аспектов синдрома перекреста ГЭРБ с диспепсией и СРК. Мы обнаружили синдром перекреста изжоги с диспепсией и СРК у 12% обследованных пациентов. Перекрест изжоги и диспепсии регистрировался у 36% больных, сочетание изжоги и СРК –

● **Таблица 3.** Динамика качества жизни пациентов с эзофагитом через 2 и 4 нед. лечения (опросник SF-8, n = 21, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))  
 ● **Table 3.** Changes in esophagitis patients' quality of life after two- and four-week therapy (SF-8 questionnaire, n = 21, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))

Параметр качества жизни	№ вопроса	Период			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
		до лечения	после 2 нед. терапии	после 4 нед. терапии			
Общее состояние здоровья (GH)	1	40 (40–40)	60 (60–80)	80 (60–80)	<0,001	<0,001	=0,001
Физическое функционирование (PF)	2	50 (25–50)	50 (50–75)	75 (75–100)	=0,004	<0,001	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	3	50 (25–75)	75 (50–75)	75 (75–100)	=0,01	=0,002	=0,006
Интенсивность боли (BP)	4	60 (40–100)	80 (80–100)	100 (80–100)	<0,001	<0,001	=0,03
Физический компонент здоровья (PCS)	1–4	50,0 (43,75–62,5)	71,25 (60,0–82,5)	82,5 (77,5–88,75)	<0,001	<0,001	<0,001
Жизненная активность (VT)	5	50 (50–75)	75 (50–75)	75 (75–100)	=0,007	<0,001	=0,005
Социальное функционирование (SF)	6	50 (50–75)	75 (50–100)	75 (75–100)	=0,003	<0,001	=0,02
Психическое здоровье и общее эмоциональное состояние (MH)	7	50 (25–75)	75 (50–100)	100 (75–100)	=0,001	<0,001	=0,003
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	8	50 (25–75)	75 (75–100)	100 (75–100)	<0,001	<0,001	=0,02
Психологический компонент здоровья (MCS)	5–8	56,25 (43,75–75,0)	75,0 (62,5–87,5)	87,5 (75,0–93,75)	<0,001	<0,001	<0,001
Общий балл SF-8	1–8	51,88 (38,13–69,38)	71,25 (61,25–81,88)	85,0 (76,25–91,25)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критерия Вилкоксона.

у 1,3%. С нашей точки зрения, является интересным, что пациенты без синдрома перекреста через 2 нед. отвечали на терапию в 2,4 раза чаще (p = 0,02), а через 4 нед. – в 1,5 раза чаще, чем лица с перекрестом изжоги, диспепсии и СРК (табл. 4).

Еще одним фактором, который может быть ассоциирован с ответом на терапию ГЭРБ при помощи ИПП, является ожирение. Через 2 нед. доля пациентов, у которых отсутствовал терапевтический ответ, среди лиц с ожирением была в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с индексом Кетле менее 25 и избыточной массой тела (p = 0,6). Через 4 нед. терапией Разо® эти отличия нивелировались. Нельзя не отметить, что среди пациентов с ожирением доля лиц, ответивших на лечение через 4 нед. была в 1,5 раз выше, чем через 2 нед. (p = 0,16). Это позволяет считать, что применение Разо® позволяло преодолевать негативное влияние ожирения на результаты лечения (табл. 5).

Необходимо подчеркнуть, что более 90% обследованных пациентов были полностью удовлетворены лечением препаратом Разо®. Через 4 нед. терапии препаратом Разо® 64,3% пациентов с НЭРБ оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» и «очень хорошую». 28,6% больных с НЭРБ полагали, что их удовлетворенность оценивается градацией «скорее хорошо». Среди пациентов с эзофагитом через 4 нед. применения Разо® 90,5% лиц считали, что их удовлетворенность лечением соответствует уровню «хорошо» или «очень хорошо». 9,5% больных с эзофагитом оценивали свою удовлетворенность градацией «скорее хорошо». Применение шкалы Лайкерта подтверждало эти данные (табл. 6). Все пациенты отмечали хорошую переносимость терапии препаратом Разо®, в процессе терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений.

● **Таблица 4.** Частота положительной динамики изжоги через 2 и 4 нед. терапии в зависимости от наличия перекреста изжоги с диспепсией и СРК

● **Table 4.** Frequency of positive changes in heartburn after two- and four-week therapy depending on the presence of overlap between heartburn with dyspepsia and IBS

Перекрест с диспепсией и СРК		Ответ		ОШ; ДИ; P
		ответчики через 2 нед.	ответчики через 4 нед.	
1. Перекрест изжоги, диспепсии и СРК (n = 9)	абс.	3	6	0,29; 0,05–1,82; =0,35
	%	33,3	66,7	
2. Перекрест изжоги и диспепсии (n = 27)	абс.	20	26	0,15; 0,02–0,98; =0,06
	%	74,1	96,3	
3. Перекрест изжоги и СРК (n = 1)	абс.	1	1	1,0; 0,01–92,42; >0,9
	%	100	100	
4. Изжога без диспепсии и СРК (n = 38)	абс.	30	38	0,05; 0,00–0,84; =0,009
	%	78,9	100,0	
ОШ; ДИ; P <sub>1-2</sub>		0,20; 0,04–0,92; =0,07	0,11; 0,01–0,86; =0,07	
ОШ; ДИ; P <sub>1-4</sub>		0,15; 0,03–0,68; =0,02	0,02; 0,00–0,52; =0,003	
ОШ; ДИ; P <sub>2-4</sub>		0,76; 0,25–2,36; =0,87	0,23; 0,01–5,85; =0,86	

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

● **Таблица 5.** Частота положительной динамики симптомов через 2 и 4 нед. терапии в зависимости от ИМТ

● **Table 5.** Frequency of positive changes in symptoms after two- and four-week therapy depending on BMI

ИМТ	Ответ		ОШ; ДИ: р	
	ответчики через 2 нед.	ответчики через 4 нед.		
1. ИМТ менее 25 (n = 35)	абс.	26	33	0,21; 0,05–0,92; =0,05
	%	74,3	94,3	
2. Избыточный ИМТ (25,0–29,99, n = 27)	абс.	20	27	0,05; 0,00–0,92; =0,02
	%	74,1	100,0	
3. Ожирение (ИМТ =30 и более, n = 13)	абс.	8	12	0,19; 0,02–1,38; =0,16
	%	61,5	92,3	
ОШ; ДИ: р <sub>1-2</sub>	1,02; 0,33–3,12; =0,78	0,24; 0,01–5,29; =0,59		
ОШ; ДИ: р <sub>1-3</sub>	1,80; 0,49–6,65; =0,61	1,67; 0,19–13,48; =0,67		
ОШ; ДИ: р <sub>2-3</sub>	1,77; 0,45–6,89; =0,66	6,60; 0,25–173,60; =0,71		

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Следует заметить, что эффективность рабепразола в дозах 10 или 20 мг 1 раз в сутки для лечения ГЭРБ изучена достаточно хорошо. P. Miner et al. обследовали 203 человека с НЭРБ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, они получали по 10 или 20 мг рабепразола 1 раз в сутки и плацебо. Первые сутки свободные от симптомов регистрировались через 2,5 дня на дозе 10 мг, через 4,5 дня – на дозе 20 мг рабепразола и через 21,5 день – на плацебо ( $p < 0,001$ ) [14]. P.J. Kahrilas et al. наблюдали 261 больного с НЭРБ, они были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых пациенты получали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день, во второй – плацебо в течение 4 нед. Первые сутки свободные от симптомов регистрировались через 3,5 дня на рабепразоле и через 19,5 дней – на плацебо ( $p = 0,002$ ) [15]. В японском исследовании 180 пациентов с НЭРБ или эзофагитом получали для лечения рабепразол в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 4 нед. Ответ был получен у 35,8% пациентов с НЭРБ и у 55,4% больных с эзофагитом [16]. В большой работе, включавшей 2 449 больных эзофагитом, отсутствие изжоги было зарегистрировано через 4 нед. лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки у 87,5% пациентов [17]. A. Caos et al. в плацебо-контролируемом исследовании в течение 52 нед. лечили 209 человек с эзофагитом, применяя рабепразол в дозах 10 или 20 мг 1 раз в день. Обе дозы рабепразола были эффективны ( $p < 0,001$ ) для профилактики рецидивов эзофагита. Применение препарата не сопровождалось значимыми побочными явлениями [18]. Эти же авторы продемонстрировали в 5-летнем

● **Таблица 6.** Удовлетворенность пациента лечением препаратом РАЗО, Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)

● **Table 6.** Patient satisfaction with treatment with RAZO (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)

Пациенты	Вопрос	Период		р (критерий Вилкоксона)
		после 2 нед. терапии	после 4 нед. терапии	
Пациенты с НЭРБ, лечившиеся 2 нед. (n = 40)	1. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	80 (60–90)	–	–
	2. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	75 (75– 100)	–	–
Пациенты с НЭРБ, лечившиеся 4 нед. (n = 14)	3. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	70 (60–80)	80 (60–100)	=0,04
	4. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	75 (75–75)	100 (75–100)	=0,06
Пациенты с эзофагитом, лечившиеся 4 нед. (n = 21)	5. Удовлетворенность пациента лечением рабепразолом	60 (60–80)	80 (80–100)	<0,001
	6. Как изменилась Ваша повседневная жизнь после начала лечения рабепразолом?	75 (75–75)	100 (100–100)	=0,005
Критерий Манна – Уитни:	р <sub>1-3</sub>	=0,08	–	
	р <sub>1-5</sub>	=0,07	–	
	р <sub>3-5</sub>	=0,84	=0,12	
	р <sub>2-4</sub>	=0,16	–	
	р <sub>2-6</sub>	=0,48	–	
	р <sub>4-6</sub>	=0,32	=0,23	

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.

исследовании при лечении 497 пациентов с эзофагитом, что частота рецидивов патологии на дозе рабепразола в 20 мг 1 раз в сутки была равна 11%, на дозе 10 мг/сут – 23% ( $p = 0,005$ ), у лиц, принимавших плацебо, – 63% ( $p < 0,001$ ). Терапия рабепразолом в течение 5 лет не сопровождалась клинически значимыми побочными явлениями [19]. В этой связи полученные данные о высокой эффективности Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с НЭРБ и эзофагитом соответствуют ранее проведенным исследованиям.

С нашей точки зрения, следует выделить позитивную динамику показателей качества жизни у пациентов в текущем исследовании. Известно, что качество жизни у больных с ГЭРБ ухудшается в равной или даже большей степени в сравнении с пациентами с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, артритами и т. д. [20], поэтому оптимизация качества жизни является одной из главных задач ведения таких пациентов [4]. Ранее было показано,

что синдром перекреста ГЭРБ с диспепсией и СРК является фактором риска рефрактерной к ИПП ГЭРБ [21], в связи с чем данные о недостаточном ответе у больных с синдромом перекреста на лечение Разо® являются логичными. По всей видимости, эта группа пациентов заслуживает особого внимания и нуждается в применении индивидуального подхода к терапии. Хороший эффект Разо®, полученный при лечении пациентов с ГЭРБ с ожирением, заслуживает внимания, т. к. избыточная масса тела является одним из значимых факторов риска ГЭРБ [2]. Следует подчеркнуть, что в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ назначение рабепразола относится к числу наиболее эффективных методов лечения этого заболевания [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге проведенного исследования была получена высокая эффективность препарата Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии больных с ГЭРБ: через 4 нед.

лечения ответ составил 94,4% у пациентов с НЭРБ и 90,5% у больных эзофагитом в стадиях А и В. Терапия Разо® сопровождалась выраженным улучшением у больных ГЭРБ по всем параметрам качества жизни, к которым относились общее состояние здоровья, физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье и общее эмоциональное состояние. После 4 нед. терапии пациенты выразили достоверное удовлетворение итогами применения Разо® для лечения ГЭРБ. Можно предположить, что у пациентов с ГЭРБ и синдромом перекреста с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта целесообразно применять ИПП более длительными курсами, а также назначать препараты, влияющие на моторные нарушения. Мы полагаем, что рабепразол может быть препаратом выбора для лечения больных ГЭРБ с ожирением [23].



Поступила / Received 01.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2022  
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

## Список литературы / References

1. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E., CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
2. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
4. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Y.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789>.
5. Fass R., Boeckxstaens G.E., El-Serag H., Rosen R., Sifrim D., Vaezi M.F. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):55. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00287-w>.
6. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E. et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
7. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C., Pancetti A., Berti G. et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
8. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):165–175. <https://doi.org/10.5056/jnm20161>.
9. Vakili N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
10. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74–88. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/>.
11. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Non-erosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion*. 2008;78(Suppl. 1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000151248>.
12. 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>.
13. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
14. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.
15. Miner P.J., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1332–1339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094846/>.
16. Kahrilas P.J., Miner P., Johanson J., Mao L., Jokubaitis L., Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2009–2018. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3000-3>.
17. Miwa H., Sasaki M., Furuta T., Koike T., Habu Y., Ito M. et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03350.x>.
18. Cutler A., Robinson M., Murthy A., Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):338–345. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0864-7>.
19. Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Niecstro R., Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3081–3088. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095321/>.
20. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):193–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x>.
21. Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):618–627. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x>.
22. Dickman R., Boaz M., Aizic S., Beniashvili Z., Fass R., Niv Y. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(4):387–394. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.387>.

22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.  
Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
23. Pace F., Coudsy B., DeLemos B., Sun Y., Xiang J., LoCoco J. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):845–851. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834991b7>.

### Информация об авторах:

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Черепнин Михаил Александрович**, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Каспаров Эдуард Вильямович**, д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Масленникова Надежда Анатольевна**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; [frosya19751@rambler.ru](mailto:frosya19751@rambler.ru)

**Павлова Надежда Викторовна**, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. РеддиС Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; [Nadezhda.Pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.Pavlova@drreddys.com)

### Information about the authors:

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Mikhail A. Cherepnin**, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [mikhail.cherepnin@yandex.ru](mailto:mikhail.cherepnin@yandex.ru)

**Alexandr V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Edward V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Nadezhda A. Maslennikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenevsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [frosya19751@rambler.ru](mailto:frosya19751@rambler.ru)

**Nadezhda V. Pavlova**, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy’s Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; [Nadezhda.Pavlova@drreddys.com](mailto:Nadezhda.Pavlova@drreddys.com)