

Особенности ведения пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдромом раздраженного кишечника

И.Г. Пахомова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

А.А. Леякова², <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Клиника «Будь здоров»; 196006, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 274а

Резюме

Течение такого широко распространенного заболевания, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), усугубляется сочетанием с другими заболеваниями, в том числе с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, например, с функциональной диспепсией или с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Данное сочетание влияет не только на клинические особенности течения заболеваний, но и на эффективность терапии ГЭРБ, когда отмечаются случаи неполного ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП). И врач стоит перед выбором препаратов для комплексного лечения ГЭРБ. Например, в случае сочетания ГЭРБ и СРК в комплексной терапии необходимо рассмотреть применение спазмолитиков или нормокINETИКОВ. С другой стороны, назначая тот или иной ИПП, важно помнить, что данные препараты сами могут влиять на ответ лечения у пациентов с сочетанием ГЭРБ и СРК, особенно с диарейным или смешанным вариантами, поскольку у части пациентов может возникнуть реакция на дополнительные компоненты ИПП, которые необходимы для улучшения биодоступности препарата. Так, наличие сорбитола, маннитола, лактозы может усугубить течение СРК, усилив проявления диареи. Отсутствие данных добавок в составе пантопразола позволяет назначать его в коррекции ГЭРБ в сочетании с СРК вне зависимости от варианта последнего. В данной статье представлен клинический пример пациента с сочетанным течением ГЭРБ и СРК. Взаимоотягивающее влияние обоих заболеваний рассмотрено не только с точки зрения патогенетических механизмов, но и влияния фармакотерапии ИПП, что особенно актуально при СРК с диареей. Рассмотрены подходы к терапии, в первую очередь назначение антисекреторной терапии на примере пантопразола.

Ключевые слова: сочетанное течение, диарея, функциональная патология ЖКТ, антисекреторная терапия, пантопразол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пахомова ИГ, Леякова АА. Особенности ведения пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2024;18(23):104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2024-546>.

Features of management of patients with combined gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome

Inna G. Pakhomova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Alexandra A. Lelyakova², <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Clinic "Bud Zdorov"; 274a, Ligovsky Ave., St Petersburg, 196006, Russia

Abstract

The course of Gastroesophageal reflux disease (GERD), which is a widespread disease, is aggravated by a combination with other diseases, including functional pathology of the gastrointestinal tract, for example, functional dyspepsia or irritable bowel syndrome (IBS). This combination affects not only the clinical features of the disease, but also the effectiveness of GERD therapy, when there are cases of incomplete response to proton pump inhibitors (PPIs). And the doctor is faced with the choice of drugs for the complex treatment of GERD. For example, in the case of a combination of GERD and IBS in complex therapy, it is necessary to consider the use of antispasmodics or normokINETICs. On the other hand, when prescribing this or that PPI, it is important to remember that these drugs themselves can affect the treatment response in patients with a combination of GERD and IBS, especially with diarrheal or mixed variants, since some patients may have a reaction to additional PPI components that are necessary for improvement bioavailability of the drug. Thus, the presence of sorbitol, mannitol, and lactose can aggravate the course of IBS, increasing the manifestations of diarrhea. The absence of these additives in the pantoprazole drug allows it to be prescribed for the correction of GERD in combination with IBS, regardless of the variant of the latter. This article will present a clinical example of a patient with a combined course of GERD and IBS, the mutually aggravating influence of both diseases not only from the point of view of patho-

genetic mechanisms, but also the influence of PPI pharmacotherapy, which is especially important in IBS with diarrhea. Approaches to therapy are considered, primarily the prescription of antisecretory therapy using pantoprazole as an example.

Keywords: combined course, diarrhea, functional pathology of the GIT, antisecretory therapy, pantoprazole

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

For citation: Pakhomova IG, Lelyakova AA. Features of management of patients with combined gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(23):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-546>.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике гастроэнтеролога на современном этапе развития медицины достаточно часто встречается сочетание нескольких заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у одного пациента. Тактика ведения данных групп пациентов, в особенности с сочетанием функциональных заболеваний (например, функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК)) с так называемым overlap-синдромом, представляет определенные трудности, в первую очередь в подборе терапии. Вместе с тем нередкая ситуация, когда врач-клиницист курирует пациента с сочетанием органической и функциональной патологии, что также обуславливает определенные трудности в диагностике и лечении. Так, сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ФД может ухудшать течение ГЭРБ, влиять на эффективность терапии, обуславливать назначение нескольких препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза заболеваний. Аналогичная ситуация имеет место при сочетанном течении ГЭРБ и СРК, которые являются одними из самых распространенных заболеваний ЖКТ.

В статье рассмотрены особенности данного сочетания и возможные подходы к терапии, а также представлен клинический случай сочетанного течения ГЭРБ и СРК.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, которое связано с нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризуется регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного, реже дуоденального содержимого. Постоянный заброс желудочного сока приводит к возникновению пищеводных и внепищеводных проявлений заболевания и повреждению слизистой оболочки пищевода в виде воспаления (катаральный эзофагит), эрозий и язв (эрозивный эзофагит) и изменения клеток слизистой оболочки пищевода (цилиндрическая метаплазия) [1].

Наиболее полно клиническую картину ГЭРБ отражает Монреальская классификация, которая подразделяет симптомы на пищеводные и внепищеводные проявления. Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, регургитацию, одиофагию, дисфагию. Внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на две группы: те, которые связаны непосредственно с ГЭРБ (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те,

связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит).

Глобальная распространенность ГЭРБ, по данным системного метаанализа, который был проведен в период с 1990 по 2019 г., варьируется от 3,8% до 13,3% [2, 3]. Распространенность ГЭРБ на основе клинической картины в разных странах варьируется от 2,5% до 28%, в западных странах отмечен более высокий процент – от 8,8% до 27,8%, тогда как среди населения Восточной Азии этот процент ниже – от 2,5% до 7,8% [4]. В России распространенность ГЭРБ, согласно многоцентровому исследованию МЕГРЭ, соответствует в среднем 13,3%. При этом распространенность увеличивается с возрастом, а также меняется структура главных симптомов: уменьшается доля больных с изжогой и увеличивается с регургитацией. У мужчин распространенность ГЭРБ составляет 12,5% и не изменяется с возрастом, у женщин – 13,9%, нарастая в пожилом возрасте до 24% со снижением до средних значений в старческом возрасте [5].

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза ГЭРБ, среди которых моторные нарушения в варианте частого возникновения рефлюкса желудочного (или дуоденального) содержимого в пищевод и его продолжительность, нарушение клиренса пищевода, что оказывает негативное действие на слизистую оболочку пищевода с повреждением межклеточных контактов и развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, воспалительным ответом и нарушением процессов клеточного обновления [1, 6].

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Согласно клиническим рекомендациям российского колопроктологического общества, СРК – функциональное расстройство кишечника, которое проявляется болью в животе, непосредственно связано с изменением кишечной функции в виде диареи (СРК с диареей), запора (СРК с запором) или смешанного состояния (смешанный вариант СРК).

В соответствии с Римскими критериям IV в понятие СРК входит: рецидивирующая абдоминальная боль, как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес., ассоциированная с 2 и более симптомами:

- связанная с дефекацией,
- ассоциированная с изменением частоты стула,
- ассоциированная с изменением формы стула.

Критерии достоверны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад [7].

Распространенность СРК в мире составляет 11,2% на основе метаанализа 80 исследований с участием 270 тыс. человек. По оценкам, заболеваемость СРК составляет до

1,5% на основе 2 отдельных продольных популяционных исследований продолжительностью 10 и 12 лет. Показатели распространенности выше среди женщин, чем среди мужчин; молодые люди с большей вероятностью подвержены заболеванию, чем те, кому за 50 лет [8, 9].

Среди патогенетических особенностей СРК ключевыми звеньями являются нарушение моторики кишечника и формирование висцеральной гиперчувствительности, которая проявляется снижением порога восприятия боли. Кроме того, важными звеньями патогенеза СРК считаются нарушение функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, что может говорить об облигатном участии синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. При этом отмечается снижение экспрессии белков, принимающих участие в формировании плотных клеточных контактов между эпителиоцитами, способствующее гиперсенситивности [10]. Важное значение имеют полиморфизм генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона [11].

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЭРБ И СРК

Как уже было отмечено выше, ГЭРБ может проявляться как самостоятельная патология либо в сочетании с другой патологией пищеварительной системы. При этом важно отметить, что перекрест ГЭРБ и какой-либо функциональной патологии ЖКТ может ухудшать течение ГЭРБ, а также влиять на эффективность назначаемой терапии.

Достаточно часто в клинической практике наблюдается сочетанное течение нескольких функциональных заболеваний. Так, по данным крупномасштабного национального исследования, у 30% испытуемых было выявлено сочетание как минимум двух функциональных расстройств, чаще СРК и ФД. При этом среди лиц с диспепсией распространенность СРК в 8 раз больше, чем у лиц без диспепсии, и может составлять от 13% до 46% [12].

Вместе с тем немаловажным аспектом является сочетание ГЭРБ и СРК, причем с различными его формами. Согласно данным некоторых исследований, отмечается повышенная распространенность СРК среди пациентов с ГЭРБ. Так, по результатам популяционного исследования, на 100 тыс. испытуемых выявлено, что распространенность ГЭРБ, ФД и СРК составила 11,2%, 7,7% и 10,5% соответственно, а совпадение двух или трех из этих состояний наблюдалось у 6,5% респондентов. Среди лиц, соответствующих критериям одного или нескольких состояний – ГЭРБ, ФД и СРК, у 30,7% наблюдалось совпадение симптомов двух или всех трех состояний [13]. По данным южнокорейского популяционного исследования, перекрестные состояния ГЭРБ и СРК отмечаются у 21–24% испытуемых [14]. В обзоре 2013 г. сочетание ГЭРБ с СРК составило от 3,0 до 79,0%, что может быть связано с различными диагностическими критериями СРК, такими как критерии Мэннинга, Римские критерии I, Римские критерии II или Римские критерии III [15]. По данным метаанализа, включающего 13 отчетов, доля СРК с симптомами ГЭРБ у лиц с СРК

достигала 42,0%. Общее отношение шансов симптомов, эквивалентных ГЭРБ, у лиц с СРК в 4 раза больше, чем у лиц без СРК [16]. Авторы подчеркивают, что при наличии нескольких состояний тяжесть симптомов и их проявления могут изменяться, что создает трудности для установления надлежащего диагноза и оптимальных стратегий лечения.

Сочетание таких состояний, как ГЭРБ, СРК (а также при сочетании с ФД), вероятнее всего, имеет единый механизм развития. С патофизиологической точки зрения функциональные расстройства определяются как нарушение взаимодействия кишечника и мозга, которое характеризуется висцеральной гиперчувствительностью, нарушением моторики, измененной функцией слизистой оболочки и иммунной функцией в рамках синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, измененной микробиотой кишечника и измененной обработкой центральной нервной системой.

Висцеральная гиперчувствительность к различным стимулам (химическим, растяжению, физическим стимулам) была продемонстрирована у пациентов с симптомами как СРК, так и ГЭРБ [17]. Некоторые исследователи предполагают, что нарушение моторики является патофизиологическим механизмом как при ГЭРБ, так и при СРК. Перекрест между СРК и ГЭРБ может быть объяснен неуточненной дисфункцией гладких мышц по всему ЖКТ [18, 19].

Важным патогенетическим аспектом в развитии как ГЭРБ, так и СРК является синдром повышенной эпителиальной проницаемости, который влияет на формирование как висцеральной гиперчувствительности, так и нарушений моторики [10]. Следовательно, целесообразным будет предполагать, что при сочетанном течении данных заболеваний возможно как более тяжелое клиническое течение, так и частое развитие резистентности (или рефрактерности) к проводимой терапии, особенно в моноварианте назначения того или иного препарата.

Поведенческие и психологические симптомы, такие как нарушение сна и депрессия, можно рассматривать как факторы риска для объяснения перекреста между ГЭРБ и СРК. Авторы исследования показали, что пациенты с более тяжелыми симптомами ГЭРБ, плохим качеством сна и более выраженной депрессией подвержены более высокому риску сопутствующего СРК. Аналогично: пациенты с СРК, которые сообщали о плохом качестве сна, имели более высокий риск симптомов, связанных с ГЭРБ [20].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЭРБ И СРК

На данный момент не существует единой разработанной стратегии ведения пациентов с перекрестными состояниями ГЭРБ и СРК. В зависимости от вариантов заболевания подбирается терапия для улучшения состояния и качества жизни.

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются изменение образа жизни, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения, приема спиртных напитков и др. [1].

Для лиц, страдающих ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы (ИПП) считаются наиболее эффективными терапевтическими средствами для адекватного купирования симптомов [19]. Международные и отечественные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [21], что тем не менее не позволяет достоверно дифференцировать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, но оценить эффективность ИПП можно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%). При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) нед. [22]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем (в течение 16–24 нед.) с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает длительную ремиссию у большинства пациентов [1].

При перекрестных состояниях применение ИПП дали неоднозначные результаты. Так, в исследовании A. Garros et al. наличие функционального расстройства снижало реакцию на ИПП у пациентов с ГЭРБ. Процент пациентов с ФД и СРК был выше у лиц, не отвечающих на ИПП, чем у лиц, отвечающих на терапию (65,6% и 27,2% соответственно против 38,5% и 7,7%) [23]. В другом исследовании также подтверждалось, что наличие перекрестного состояния ухудшало течение ГЭРБ и ответ на терапию: частота ответа после 4 и/или 8 нед. лечения была ниже у пациентов с симптомами, подобными СРК, чем у пациентов без симптомов [24]. Тогда как, напротив, в некоторых отчетах сообщалось о разрешении симптомов СРК у пациентов после терапии ИПП в 20–40% случаев [24, 25]. В рандомизированном клиническом исследовании H. Mönnikes et al. наблюдали улучшение симптомов ФД и СРК после терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ, также не было рецидива симптоматики после прекращения лечения, а устойчивый ответ на пантопризол 40 мг сохранялся до 16 нед. после лечения [26]. Не стоит забывать, что при длительной терапии ИПП возможны изменения барьерной функции кишечника, изменение проницаемости кишечника, а впоследствии вторичные изменения в составе кишечной микробиоты, что может играть определяющую роль в патогенезе функциональных расстройств [27].

Терапевтический подход в ведении пациентов с СРК предусматривает рассмотрение у части пациентов диеты FODMAP low, которая является диетой с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов [28]. Важно отметить, что такие компоненты FODMAP, как фруктаны, фруктоза, галактоолигосахариды, лактоза, маннит, сорбит, плохо всасываются в тонком кишечнике, осмотически активны и могут быстро ферментироваться кишечной микробиотой, вызывая появление вздутия, жидкого стула, усиления болей в животе за счет повышенного содержания воды и газа в просвете кишечника. Для пациентов с СРК данный аспект может отразиться на ухудшении (усилении) уже имеющейся симптоматики. Пациенты, соблюдающие диету с низким содержанием

FODMAP, демонстрируют высокий уровень долгосрочной приверженности и удовлетворенности. Однако стоит отметить, что соблюдение этой диеты в повседневной жизни может быть сложным и очень требовательным, поэтому необходима индивидуальная работа с конкретным пациентом. Учитывая особенности реакции пациентов на FODMAP-компоненты, в случае назначения пациенту с сочетанным течением СРК и какой-то другой патологии ЖКТ лекарственных препаратов необходимо уточнить наличие среди дополнительных компонентов препарата составляющих FODMAP. Так, в составе ИПП, назначаемых для лечения кислотозависимого заболевания (например, ГЭРБ), может содержаться сорбитол, маннитол, лактоза, которые у пациента при сочетании ГЭРБ и СРК, особенно с диарейным вариантом, могут усугубить диарею.

Принимая во внимание гипотезу об общем патофизиологическом механизме развития ГЭРБ и СРК, препараты, направленные на снижение висцеральной чувствительности, включая трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, могут оказывать терапевтический эффект на лиц с любыми перекрывающимися синдромами [29].

Немаловажным является назначение спазмолитиков пациентам с абдоминальной болью при СРК, которые используются при всех клинических вариантах заболевания [7]. Метаанализ по изучению влияния спазмолитиков на боль в животе, в котором оценивалось 12 препаратов, показал, что эффект этого класса лекарственных средств лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК [30]. Важно подчеркнуть, что для купирования постпрандиальных симптомов спазмолитики целесообразно назначать за 30 мин до еды. Часто в клинической практике при СРК применяются высокоселективные миотропные спазмолитики, такие, например, как мебеверин [31]. Препарат оказывает эффективное спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника, и может назначаться пациентам с СРК на протяжении длительного периода. Кроме того, возможно назначение отилония бромид (высокоселективного блокатора кальциевых каналов) или тримебутина (агониста мю-, каппа- и бета-рецепторов). Так, в исследовании J. Kountouras et al. показано, что тримебутин оказался эффективным у некоторых пациентов с СРК, способствуя нормализации моторики толстой кишки. Кроме того, препарат увеличивает скорость опорожнения желудка и, таким образом, опосредованно контролирует моторику пищевода, что, в свою очередь, может уменьшить симптомы ГЭРБ [32]. Также, согласно Римским критериям IV пересмотра и национальным клиническим рекомендациям, для лечения СРК (с диарейным вариантом) рекомендованы антибактериальные препараты, в частности рифаксимин и пробиотики [7, 11].

Учитывая, что в патогенезе развития ГЭРБ и СРК важную роль играет синдром повышенной эпителиальной проницаемости, целесообразным может быть назначение ребамипида. Последний способен оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов ГЭРБ, способствуя тем самым восстановлению адекватного уровня цитопротекции слизистой оболочки пищевода [33].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве практической иллюстрации приводится клинический пример пациентки с сочетанным течением ГЭРБ и СРК.

Пациентка С., 35 лет, обратилась с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня без четкой связи с приемом пищи или изменением положения тела, иногда – отрыжка с солоновато-кислым привкусом, боли преимущественно в левой половине живота, усиливающиеся на фоне вздутия, которое часто беспокоит, нерегулярный стул с чередованием жидкого или плотного, без патологических примесей.

Аппетит сохранен. Прибавила в весе за последние 3 мес. 6 кг (со слов, частые стрессовые ситуации, которые «заедает»).

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза заболевания: в течение последнего года стала отмечать частое появление изжоги после приема некоторых продуктов и/или напитков (чипсы, гамбургер, сладкие газированные напитки, маринады, спиртное), иногда связывала появление изжоги со вздутием живота, а также с выкуренной сигаретой.

Боли в животе и послабление стула отмечает около 5 лет (появились после развода), возникают периодически, связывает нередко с погрешностями в питании (особенно после приема мучного, газированных напитков, молока, некоторых овощей) и стрессовыми ситуациями. В течение последних 3 мес. стул с чередованием жидкого и плотного, без патологических примесей.

Около 1 мес. назад болела ОРВИ – острый ринофарингит, принимала антибактериальный препарат в течение 7 дней.

Не обследовалась, за медпомощью не обращалась. При выраженной изжоге принимала антациды – с незначительным эффектом. По совету подруги принимала омепразол, на фоне приема которого периодически – усиление диареи. При болях «по требованию» принимала но-шпу, мебеверин. Курсового приема спазмолитиков никогда не было. Когда изжога стала беспокоить ежедневно, обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства.

Из анамнеза жизни: медицинский работник (медсестра в стационаре), частые стрессы, тревожные состояния, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, «перекусы», употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, чаще на работе на сменах, алкоголь (со слов, вино, шампанское) употребляет только на банкетах в небольших количествах. Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический тонзиллит. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, хронический гастрит, запоры. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и др. отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 29,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен слабым белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, умеренно

болезненный при пальпации сигмовидной кишки, последняя гладкая, подвижная. Печень, селезенка не увеличены, пальпация безболезненна. Симптом Ортенера отрицательный. В остальном – без изменений. При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Пациентка была обследована. Общеклинические анализы, в том числе копрограмма – без значимых отклонений. Антитела к трансаминазам и эндомиозию отрицательные. Анализ кала на токсины А, В *C. difficile* отрицательные. Посев кала на патогенную флору не выявил патологического роста. Тесты на лямблии, токсокары, описторхи, бластоцисты – отрицательные. Дыхательный водородный тест на синдром избыточного бактериального роста – данных, подтверждающих синдром, нет.

Протокол видеоэзофагогастродуоденоскопии:

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемирована, единичная линейная эрозия, протяженностью до 0,5 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсuffляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Угол желудка сформирован правильно. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

Заключение: недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии ст. А (LA). Эритематозная гастропатия.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный (омепразол в течение 14 дней до теста не принимала).

По данным УЗИ органов брюшной полости: нефиксированная деформация желчного пузыря.

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант.

Пациентке было рекомендовано: регулярное питание + диета FODMAP low, исключить газированные напитки, спать с приподнятым головным концом кровати в случае ночной или утренней изжоги; замена омепразола на другой ИПП – пантопризол (Санпраз) 40 мг 1 р/д за 30 мин до еды утром 6 мес.; мебеверин (Нияспам) 200 мг 2 р/д за 30 мин до еды – до 3 мес., при необходимости – и дольше; рифаксимин 400 мг 3 р/д – 14 дней, затем пробиотический комплекс Флориоза 1 саше/сут – 1 мес. (при необходимости – до 3 мес.), назначен ребамипид 100 мг 3 р/д на 8 нед. Пациентка также проконсультирована психотерапевтом, определены курсы когнитивно-поведенческой терапии.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога купировалась, через 4 нед. пациентка также отметила купирование абдоминальной боли, значимое уменьшение вздутия живота, отметила нормализацию стула. Похудела на 3 кг за 4 нед.

Для уточнения динамики состояния слизистой пищевода через 8 нед. выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия:

Пищевод свободно проходим, слизистая дистального отдела пищевода гиперемирована. Кардия округлой формы,

смыкается не полностью. Зубчатая линия с ровным ходом, расположена на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована в антральном отделе. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, смыкается. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена.

Заключение: недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Эритематозная гастропатия.

Как видно из описания ЭГДС, на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: эрозия в пищеводе эпителизировалась, однако сохраняется гиперемия дистального отдела.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки имеет место сочетанное течение эрозивной формы ГЭРБ и СРК. Данный перекрест влияет не только на клинические особенности течения, но и на эффективность терапии ГЭРБ, когда отмечаются случаи неполного ответа на ИПП, обусловленного не абсолютной рефрактерностью к ИПП, а патогенетическими особенностями патогенеза при сочетанном течении ГЭРБ и СРК. Следовательно, врач стоит перед выбором препаратов для комплексного лечения ГЭРБ, когда к ИПП целесообразно добавлять спазмолитики или нормокинетики. В данном случае пациентке были назначены 2 базисных препарата: пантопразол Санпраз и спазмолитик мебеверин (Ниа-спам) длительным курсовым лечением, что позволило получить положительный клинико-эндоскопический ответ на терапию. Выполнение суточной рН-импедансометрии пациентке не потребовалось.

Вместе с тем важно помнить о том, что и сами ИПП могут влиять на ответ лечения, поскольку у части пациентов может быть реакция на вспомогательные вещества антисекреторных препаратов, которые необходимы для улучшения биодоступности препарата. Так, наличие маннитола, лактозы как вспомогательных веществ в составе ИПП омепразола, так же как и наличие сорбитола в составе пантопразола (не у всех производителей), может у некоторых пациентов усугубить течение СРК с диареей, что, вероятно, и имело место в представленном клиническом случае. Отсутствие данных вспомогательных веществ в составе пантопразола, а именно в торговом наименовании «Санпраз»¹, позволяет назначать его пациентам с ГЭРБ в сочетании с диарейным или смешанным вариантом СРК.

ИПП пантопразол (в данном клиническом примере, как было отмечено, назначен препарат Санпраз (СанФарма)) уже имеет заслуженную клиническую репутацию. От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [34]. Тем не менее данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, который более стабилен при значениях рН, близких к нейтральным. Имеются данные, что при более

широком диапазоне значений рН может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки [35]. Антисекреторный эффект пантопразола при приеме 20–40 мг/сут является дозозависимым, а увеличение дозы до 80–120 мг/сут лишь минимально усиливает дальнейшее ингибирование желудочной секреции [36]. По данным ряда рандомизированных многоцентровых исследований, отмечена равнозначная клиническая эффективность использования 40 и 20 мг/сут пантопразола при рефлюкс-эзофагите средней и тяжелой степени выраженности [37]. Нередко в клинической практике пациенты с коморбидным фоном в сочетании с ГЭРБ могут нуждаться в длительном приеме пантопразола, при этом важно учитывать не только эффективность, но и безопасность препарата. Более чем 15-летний опыт использования пантопразола показал безопасность его применения [38].

Рекомендация по назначению рифаксимины, пробиотического комплекса и ребамипида согласуется с национальными регламентирующими документами [1, 10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетанное течение ГЭРБ и СРК может иметь более сложный патогенез развития и усугублять клиническую картину обоих заболеваний, а также влиять на качество жизни пациентов. Подход к терапии при сочетании ГЭРБ и СРК должен учитывать патогенетические особенности заболеваний (нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, повышенную эпителиальную проницаемость, состояние микробиоты кишечника и др.), наличие факторов риска, варианты течения, а также грамотный подход к выбору терапии. Вполне очевидно, что назначение только базисных препаратов в лечении как ГЭРБ (ИПП), так и СРК (спазмолитик) не всегда может сопровождаться хорошим ответом, поэтому важен комплексный подход с добавлением других лекарственных средств (прокинетики, цитопротекторы, препараты урсодезоксихолевой кислоты, пробиотики и др.), способных влиять на те или иные патогенетические аспекты. Препараты и их количество необходимо подбирать индивидуально. Кроме того, в клинической практике врач не всегда уделяет внимание еще и дополнительным компонентам в составе лекарственных средств, которые у некоторых пациентов могут вызвать побочные реакции и повлиять на эффективность лечения. Так, при назначении ИПП у части пациентов с СРК важно учитывать влияние дополнительных компонентов в составе, таких как сорбитол, маннитол, лактоза, которые могут оказать неблагоприятное влияние на течение имеющегося СРК с диарейным или смешанным вариантом. Препаратом выбора у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СРК может быть пантопразол, а именно препарат с торговым наименованием «Санпраз», который не содержит перечисленных дополнительных компонентов.

Поступила / Received 18.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2024
Принята в печать / Accepted 04.12.2024

¹ Инструкция по применению препарата Санпраз. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/sanpraz_23181/.

- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ 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 VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV 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>.
- Li N, Yang WL, Cai MH, Chen X, Zhao R, Li MT et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):582. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15272-z>.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Soleymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. 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>.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхакоев РА и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ntmfzf>.
- Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasiliev YuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA 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://elibrary.ru/ntmfzf>.
- Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut*. 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2008/05000/Irritable_Bowel_Syndrome_A_10_Yr_Natural_History.25.aspx.
- Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шельгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>.
- Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Haastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jarbøl DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983157>.
- Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. <https://doi.org/10.1159/000211715>.
- de Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5787>.
- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-oesophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1793–1801. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.336>.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Stanghellini V, Barbara G, Cogliandro R, Salvioli B, Cremon C, De Giorgio R, Corinaldesi R. Overlap between GERD and IBS: irrefutable but subtle. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:S114–S117. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31803d0f94>.
- Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ*. 1992;304(6819):87–90. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6819.87>.
- de Bortoli N, Natali V, Melissari S, Simonetti N, Tapete G, Marchi S. Overlap of GERD and gastrointestinal functional disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):205–220. <https://doi.org/10.2376/S1121-421X.17.02398-4>.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x>.
- Garros A, Mion F, Marjoux S, Damon H, Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):787–793. <https://doi.org/10.1111/dote.12374>.
- Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3235–3241. Available at: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i27/3235.htm>.
- Kinoshita Y, Miwa H, Sanada K, Miyata K, Haruma K. Clinical characteristics and effectiveness of lansoprazole in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):628–637. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0812-3>.
- Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C, Strazak A, Theek C, Sander P, Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279–1289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x>.
- Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
- Van den Houde K, Colomier E, Routhiaux K, Mariën Z, Schol J, Van den Bergh J et al. Efficacy and Findings of a Blinded Randomized Reintroduction Phase for the Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2024;167(2):333–342. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.008>.
- de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639–648. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Lawrence R Schiller et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl. 1):S2–S26. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187>.
- Буторова ЛИ, Токмулина ГМ, Плавник ТЭ, Рассыпнова ЛИ, Мамиева ЗА. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*. 2017;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690>.
- Butorova LI, Tokmulina GM, Plavnik TE, Rassypnova LI, Mamiyeva ZA. Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690>.
- Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941952/>.
- Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Гоник МИ. Применение ребамина в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.

- Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
34. Исаков ВА. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига; 2001. 304 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wkasaj>.
35. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*. 1996;51(3):460–482. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651030-00012>.
36. Кооп Н, Кuly S, Flüg M, Eissele R, Mönnikes H, Rose K et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(9):915–918. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8889461/>.
37. Corinaldesi R, Valentini M, Belaïche J, Colin R, Geldof H, Maier C. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(6):667–671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00437.x>.
38. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Г. Пахомова

Концепция и дизайн исследования – И.Г. Пахомова

Написание текста – И.Г. Пахомова, А.А. Лелякова

Сбор и обработка материала – И.Г. Пахомова, А.А. Лелякова

Обзор литературы – И.Г. Пахомова, А.А. Лелякова

Анализ материала – И.Г. Пахомова, А.А. Лелякова

Редактирование – И.Г. Пахомова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Г. Пахомова

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna G. Pakhomova

Study concept and design – Inna G. Pakhomova

Text development – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova

Collection and processing of material – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova

Literature review – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova

Material analysis – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova

Editing – Inna G. Pakhomova

Approval of the final version of the article – Inna G. Pakhomova

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Лелякова Александра Андреевна, врач-терапевт, клиника «Будь здоров»; 196006, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 274а; lukakrosseray@gmail.com

Information about the authors:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Alexandra A. Lelyakova, Therapist, Clinic "Bud Zdorov"; 274a, Ligovsky Ave., St Petersburg, 196006, Russia; lukakrosseray@gmail.com