



Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи

Ю.О. Шульпекова*, И.Р. Попова, В.М. Нечаев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: Диагностические критерии функциональных заболеваний желчевыводящих путей представлены в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через пузырный проток и сфинктер Одди. Выдвинуто предположение о наличии «билиарного континуума», в котором у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ).

Основные положения. В качестве патофизиологической основы развития билиарной дискинезии и ЖКБ рассматривается литогенная желчь. Она провоцирует воспаление низкой степени в слизистой оболочке желчных путей, снижение сократимости желчного пузыря и нарушение расслабления билиарных сфинктеров, нарушение физиологического ответа на холецистокинин. Изменение моторики желчных путей может быть связано с влиянием гидрофобных солей желчных кислот и нарушением обмена эйкозаноидов. Гиперплазия эпителия и мышечного слоя, гиперсекреция муцина и осаждение холестерина еще больше нарушают отток желчи. Данные экспериментов и некоторые клинические наблюдения указывают на возможность трансформации билиарной дисфункции в ЖКБ. Дисфункция сфинктера Одди представляет собой одно из возможных последствий холецистэктомии и, по сути, выступает как вариант «постхолецистэктомического синдрома». Основу лечения билиарных дисфункций представляют спазмолитики разных классов, которые можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Высокую эффективность в купировании билиарной боли показал селективный для желчных путей спазмолитик гимекромон, который также обладает умеренным холеретическим действием и способностью предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи и может применяться как при функциональных заболеваниях, так и при ЖКБ. Отечественный препарат гимекромона «Одекромон®» вышел на фармацевтический рынок.

Заключение. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития билиарных дисфункций и ЖКБ. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики.

Ключевые слова: функциональные заболевания желчевыводящих путей, литогенная желчь, дисфункция сфинктера Одди, гимекромон

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103>

Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship

Yulia O. Shulpekova*, Irina R. Popova, Vladimir M. Nechaev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Diagnostic criteria for functional disorders of the biliary tract are presented in the materials of the Rome IV consensus, as well as expert councils of Russian and foreign specialists. Episodes of functional biliary pain are caused by a violation of bile outflow through the cystic duct and sphincter of Oddi. It has been suggested that there is a “biliary continuum” in which in some patients’ biliary dysfunction is transformed into cholelithiasis.

Key points. Lithogenic bile is considered as the pathophysiological basis for the development of biliary dyskinesia and cholelithiasis. Lithogenic bile provokes inflammation of low grades in the mucous membrane of the biliary tract, decreased contractility of the gallbladder and impaired relaxation of the biliary sphincters, impaired physiological response to cholecystokinin. Changes in motility of the biliary tract may be associated with the influence of hydrophobic bile salts and impaired eicosanoid metabolism. Hyperplasia of the epithelium and muscle layer, hypersecretion

of mucin and cholesterol precipitation further impair the outflow of bile. Experimental data and some clinical observations indicate the possibility of transformation of biliary dysfunction into cholelithiasis. Dysfunction of the sphincter of Oddi is one of the possible consequences of cholecystectomy and, in fact, acts as a variant of postcholecystectomy syndrome. The basis for the treatment of biliary dysfunctions are antispasmodics of different classes, which can be combined with ursodeoxycholic acid. The biliary tract-selective antispasmodic hymecromone has shown high effectiveness in relieving biliary pain, which also has a moderate choleretic effect and the ability to prevent the crystallization of cholesterol in bile and can be used both for functional diseases and for cholelithiasis. The domestic drug hymecromone "Odecromone" entered the pharmaceutical market.

Keywords: functional diseases of the biliary tract, lithogenic bile, dysfunction of the sphincter of Oddi, hymecromone

Conflict of interest: the publication was prepared with the support of CJSC PharmFirma Sotex.

For citation: Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M. Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103>

Введение

Дискинезия желчного пузыря (ДЖП) и сфинктера Одди (ДСО) являются функциональными заболеваниями. Их диагностические критерии, представленные в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов, основаны на исключении органических поражений (выраженного билиарного сладжа, желчнокаменной болезни, холангита, стенозов и опухолей) и оценке опорожнения желчного пузыря. При дисфункции сфинктера Одди билиарного типа могут определяться ультразвуковые и биохимические маркеры преходящей обструкции желчевыводящих путей, поэтому диагностика этого заболевания требует особенно ответственного подхода, с применением методов визуализации высокой степени разрешения (магниторезонансная холангиопанкреатография и эндоскопическое УЗИ) [1–3].

Основное клиническое проявление ДЖП и ДСО есть билиарная боль, характеристика которой сформулирована на основании большого объема данных, что в большинстве случаев позволяет легко дифференцировать ее от иных абдоминальных болей. Ключевые признаки билиарной боли: 1) интенсивность, превышающая 5 баллов по визуально-аналоговой шкале; 2) локализация в эпигастальной области и правом подреберье; 3) возникновение независимо от положения тела и дефекации; 4) неэффективность антацидов и антисекреторных препаратов; 5) отсутствие непосредственной связи с приемом пищи; 6) частое возникновение в ночные часы; 7) появление сопутствующих тошноты и рвоты, не облегчающих боль; 8) иррадиация в правое плечо и правую руку. Билиарная боль резко снижает качество жизни пациента, вынуждая его обращаться к врачу. При ДЖП и ДСО не развивается классическая билиарная колика. Патофизиология функциональной билиарной боли изучена недостаточно вследствие невозможности создания экспериментальных моделей на животных и проведения всего спектра необходимых исследований у человека. Происхождение боли обусловлено нарушением моторики с преходящей билиарной гипертензией на фоне висцеральной

гиперчувствительности (нарушение по оси «желудочно-кишечный тракт — головной мозг») [3, 4].

Анализ тканей удаленного желчного пузыря и пузырной желчи у пациентов с функциональной билиарной болью еще в 1990-е годы позволил предположить, что высокая литогенность желчи изначально нарушает моторику желчевыводящих путей и вызывает их субклиническое воспаление по следующему механизму: гиперсекреция муцина + нуклеация холестерина с захватом его кристаллов клетками слизистой оболочки → микротравматизация + воспаление и сужение протоков. В дальнейшем формируются желчные микролиты. Таким образом, выдвинуто предположение о наличии последовательности событий, в которой у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ). Боль может возникать в любой точке этого «континуума» (рис. 1) [5]. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через сфинктер Люткенса и пузырный проток или же сфинктер Одди, являющиеся наиболее узкими участками желчевыводящей системы со складчатым строением слизистой, predisposing к задержке кристаллов холестерина. Обструкция вызвана недостаточным расслаблением означенных сфинктеров. Однако нельзя исключить и механический компонент (обтурация сгустками муцина и кристаллами холестерина, фиброз протоков) [6–8].

У больных с сохраненным желчным пузырем функциональная обструкция сопровождается нарушением его опорожнения, «золотым стандартом» оценки которого является билиосцинтиграфия со стимуляцией холецистокинином (ХЦК). В нормальных условиях спустя 45 минут после введения ХЦК фракция опорожнения должна превышать 35 %. В клинической практике широко применяются билиосцинтиграфия и чрескожная ультразвуковая холецистография со стимуляцией сорбитолом или пищевыми продуктами. Однако результаты двух последних методик не сопоставлялись с «золотым стандартом».

Фракция опорожнения желчного пузыря зависит от двух показателей: величины обструкции протоков и снижения его сократимости. Уменьшение



Рисунок 1. Гипотеза «континуума» билиарных расстройств (схема отражает основные этапы патогенеза заболеваний, в основе развития которых лежит высокая литогенность желчи; дискинезия желчного пузыря может прогрессировать до стадии желчнокаменной болезни; после холецистэктомии возникает дискинезия сфинктера Одди, которая может быть еще одной причиной билиарной боли)

Figure 1. The hypothesis of the “continuum” of biliary disorders (the diagram reflects the main stages of the pathogenesis of diseases, the development of which is based on the high lithogenicity of bile; dyskinesia of the gallbladder can progress to the stage of cholelithiasis; after cholecystectomy, dyskinesia of the sphincter of Oddi occurs, which may be another cause of biliary pain)

фракции опорожнения без билиарной боли может наблюдаться при функциональной диспепсии, синдроме раздраженной кишки, беременности, целиакии, полном парентеральном питании, приеме пероральных контрацептивов, а также у пациентов с инсулинорезистентностью [9]. С другой стороны, билиарная боль возникает и у части пациентов с сохранной и даже повышенной (> 85 %) фракцией опорожнения. Морфологически при этом, как правило, обнаруживаются признаки холецистита и холестероза [10]. Помимо билиарной боли, при дискинезиях желчных путей и ЖКБ могут наблюдаться симптомы замедленной эвакуации из желудка (диспепсия), гастроэзофагеального рефлюкса (изжога), нарушения кишечной перистальтики (метеоризм, расстройство стула).

Литогенная желчь и ее влияние на развитие билиарной дисфункции

Термин «литогенная желчь» обозначает ее устойчивое перенасыщение холестерином, что является важной предпосылкой для осаждения моногидрата холестерина и образования холестериновых камней. Пониженное содержание фосфолипидов и желчных кислот, нарушенное опорожнение пузыря, гиперсекреция муцина также способствуют нуклеации и кристаллизации

холестерина. Ведущий патофизиологический дефект при этом — гиперсекреция холестерина гепатоцитами [11], а промотерами служат носительство аномальных генов *Lith*, повышенная абсорбция холестерина в кишечнике вследствие замедленной перистальтики и кишечного дисбиоза, а также «внешние» литогенные факторы: гиперкалорийное питание, избыток легкоусвояемых углеводов в рационе, метаболические расстройства (ожирение и инсулинорезистентность), влияние лекарственных препаратов (в частности, эстрогенов) (рис. 2). Важное значение имеет повышение активности белка-2, связывающего стерол-регуляторный элемент (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2) в эндоплазматическом ретикулуме. SREBP-2 регулирует транскрипцию и активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы — фермента, осуществляющего синтез холестерина. Активность SREBP-2 и продукция холестерина значительно возрастают под влиянием продуктов инсулин-индуцированных генов (*INSIG1* и *INSIG2*), а также в условиях стресса эндоплазматического ретикулума [12]. У таких больных отмечается дислипидемия IIb и IV типа по Фредериксену (повышенное содержание триглицеридов ± липопротеинов низкой плотности)

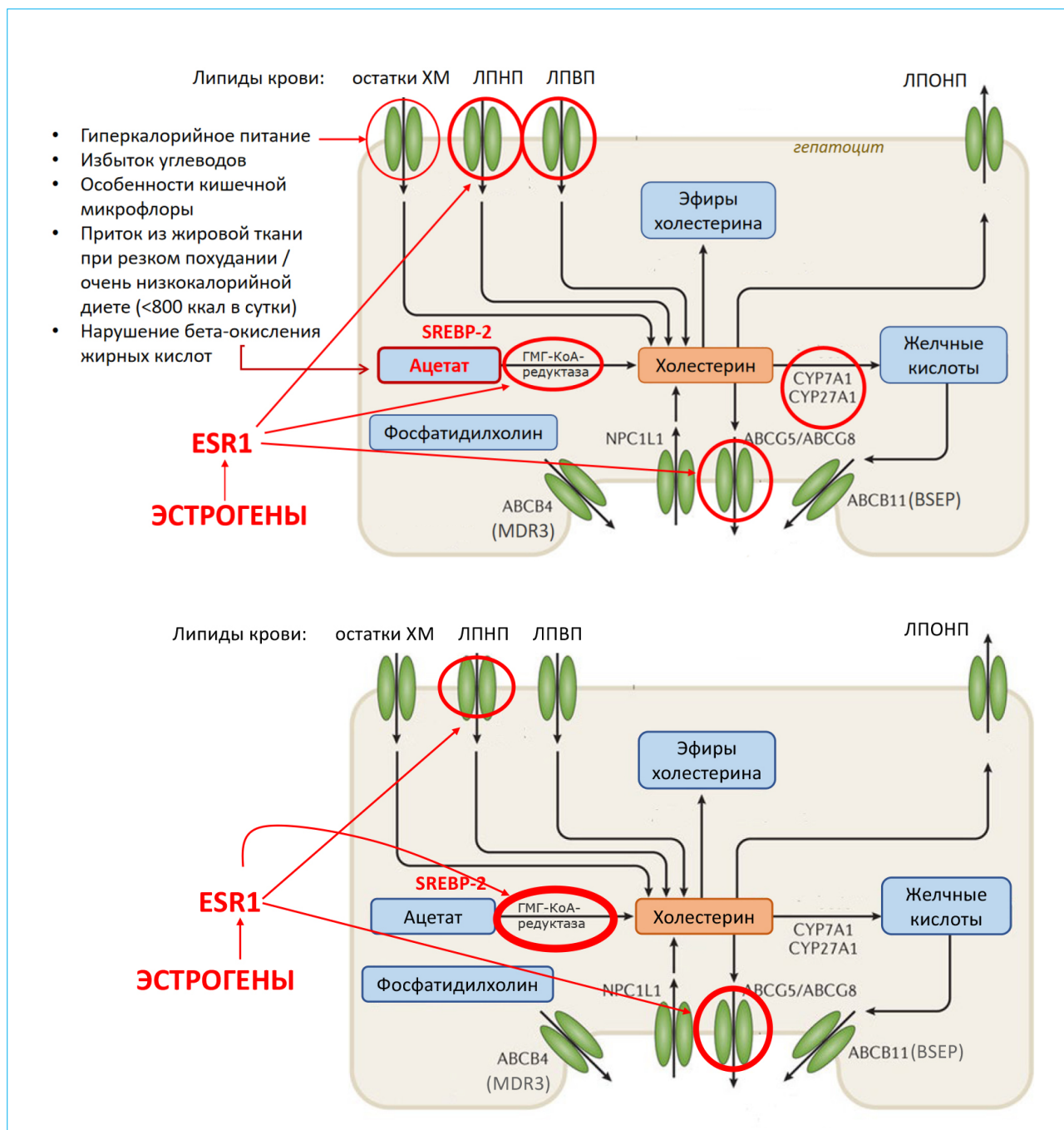


Рисунок 2. Механизм транспорта холестерина гепатоцитами в желчь с указанием факторов, способствующих его гиперсекреции: ХМ — хиломикрон; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; SREBP-2 — белок-2, связывающий стерол-регуляторный элемент; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

Figure 2. The mechanism of cholesterol transport by hepatocytes into bile, indicating the factors contributing to its hypersecretion: ХМ — chylomicron; ЛПНП — low-density lipoprotein; ЛПВП — high density lipoproteins; ЛПОНП — very low density lipoproteins; SREBP-2 — sterol regulatory element binding protein-2; ГМГ-КоА-редуктаза — HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)

[13]. При дефекте генов рецепторов ЛПНП, *APOB100R* и *APOE4*, наблюдается дислипидемия IIa, IIb, III типов.

Как показывает рисунок 2, секреция холестерина в желчь в физиологических условиях

определяется главным образом активностью переносчика апикальной мембраны гепатоцитов ABCG5/G8, скоростью синтеза холестерина (активностью ГМГ-КоА-редуктазы), скоростью синтеза желчных кислот из холестерина и, в меньшей

степени, скоростью поступления холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП и ЛПВП. Экзогенные метаболические факторы могут способствовать секреции литогенной желчи, повышая накопление в гепатоцитах ацетата, являющегося субстратом, из которого синтезируется холестерин. Эстрогены взаимодействуют с эстрогеновым рецептором-1 (ESR1), что способствует повышению активности SREBP-2, ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина и его секреции в желчь, а также переносу холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП.

Литогенная желчь сама по себе вызывает воспаление низкой степени. У животных — носителей *Lith*-генов еще до низкой степени стадии камнеобразования развиваются гранулоцитарная инфильтрация и фиброз в стенке желчного пузыря, уменьшается плотность клеток Кахаля и гладкомышечных клеток со снижением фракции опорожнения. Именно литогенная желчь считается наиважнейшей причиной снижения сократимости желчного пузыря и нарушения расслабления билиарных сфинктеров [14, 15]. Избыточное употребление углеводов и литогенность желчи имеют следствием нарушение спонтанного возбуждения гладких миоцитов, обеспечивающего тонус желчного пузыря в интерпрандиальном периоде, а также спорадических кластерных асинхронных и синхронных сокращений в ответ на стимуляцию ХЦК [16].

Установлено, что литогенная желчь нарушает физиологический ответ на ХЦК. В желчных путях рецепторы к ХЦК расположены на пресинаптических окончаниях мотонейронов блуждающего нерва, а также на поверхности гладкомышечных клеток. Окисленные формы холестерина (оксистеролы), образующиеся спонтанно или же под воздействием микробиоты, встраиваются в клеточную мембрану, где, в отличие от холестерина, приобретают аномальную ориентацию и нарушают чувствительность рецепторов к лигандам [17]. ХЦК-рецепторы 1-го типа расположены на участках мембраны, богатых холестерином, так называемых «рафтах». В нормальных условиях взаимодействие ХЦК с таким рецептором при участии белка кавеолина имеет следствием образование кавеол, или же углублений мембраны, с погружением комплекса «ХЦК — рецептор» в цитоплазму. Избыточная концентрация холестерина в мембране нарушает этот процесс: уменьшается количество рецепторов, возвращающихся на поверхность мембраны (снижается «оборот рецептора») [18]. Также нарушается проницаемость кальциевых каналов, расположенных в зоне «рафтов» и опосредующих мышечное сокращение. Следует отметить, что функции NO-рецепторов, локализованных вне «рафтов», и δ -опиоидных рецепторов, связанных с другим кавеолярным белком — клатрином — остаются неизменными.

Нарушение моторики желчного пузыря и билиарных сфинктеров может быть вызвано также гидрофобными желчными кислотами,

взаимодействующими со специфическим рецептором, сопряженным с G-белком (G-protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1). Таурохенодезоксиколат и тауролитохолат стимулируют открытие АТФ-зависимых калиевых каналов клеточных мембран, вызывая их гиперполяризацию [19]. Причиной повышенного содержания потенциально токсичной литохолевой кислоты в желчи является ее избыточное образование из хенодезоксиколовой кислоты в кишечнике, а также нарушение детоксикации (сульфатирования) в печени. Значение литохолевой кислоты в патогенезе билиарных дискинезий изучено недостаточно [20].

Литогенная желчь способствует накоплению моногидрата холестерина в пристеночном слое слизи, повреждению эпителия желчевыводящих путей и развитию воспаления низкой степени в *lamina propria* с участием эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Как следствие, гиперплазия эпителия и мышечного слоя еще больше нарушает отток желчи [14, 21]. Избыточное содержание холестерина в клеточной мембране приводит к спонтанной активации фосфолипазы А и изменению баланса эйкозаноидов, что пролонгирует субклиническое воспаление вплоть до развития холецистита. Установлено, что в гладкомышечных клетках желчного пузыря, взятых у пациентов с холестериновым холецистолитиазом, значительно ослабевает антиоксидантное действие простагландина PGE2. После удаления излишков холестерина из плазматических мембран оно восстанавливается [22]. Эйкозаноиды играют важную роль в регуляции сокращений гладкомышечных клеток. PGE2, PGF2 α не только усиливают эффект ХЦК, но и самостоятельно стимулируют сокращение желчного пузыря [14, 23]. У больных с литогенной желчью продукция этих простагландинов снижается, однако возрастает выработка PGI2, являющегося антагонистом ХЦК. Эстрогены усугубляют дисбаланс эйкозаноидов [22].

Механизмы эволюции билиарной дисфункции в ЖКБ

В материалах Римского консенсуса дискинезия желчного пузыря (ДЖП) представлена как заболевание с благоприятным прогнозом. В то же время высказано предположение, что ДЖП служит фоном для развития ЖКБ [23]. И хотя масштабных исследований по данной проблеме не проводилось, сходство факторов риска, патофизиологических механизмов и симптомов делает такую возможность весьма вероятной. В экспериментах установлено, что образованию холестериновых камней предшествует ДЖП [24]. Билиарная дисфункция, как правило, проявляется в возрасте 10–17 лет у пациентов с избыточной массой тела, чаще у девочек. Образование желчных камней в этой группе наблюдается уже в возрасте 20–30 лет [23, 24].

В патогенезе ЖКБ существенное значение имеет генетическая предрасположенность. Гены, ответственные за формирование холестериновых

камней, кодируют структуру переносчиков в желчь холестерина и фосфолипидов (*ABCG8*, *ABCG5*, *ABCB4*, *ABCB11*), аполипопротеинов ApoB100 и ApoE4, а также муцина. Именно носители аномальных генов в наибольшей степени склонны к образованию литогенной желчи [25]. В публикациях последних лет особое внимание уделяется мутациям гена *Lith13*, кодирующего строение ХЦК-рецептора 1-го типа. У носителей мутаций этого гена уменьшается фракция опорожнения желчного пузыря, формируются холестериновый сладж и конкременты. Дисфункция ХЦК-рецептора 1-го типа замедляет транзит по тонкой кишке, увеличивая тем самым всасывание холестерина [11]. Связующим патогенетическим звеном между ДЖП и ЖКБ служит и изменение баланса эйкозаноидов. Немаловажную роль играет пищевой стереотип (повышенная калорийность, избыточное употребление легкоусвояемых углеводов) [20].

«Постхолецистэктомический синдром» как звено «континуума» билиарных расстройств

В мире ежегодно проводятся сотни тысяч холецистэктомий. В некоторых странах они выполняются и при ДЖП. В 15–30 % случаев после удаления желчного пузыря имевшаяся ранее симптоматика (боль в животе, диспепсические расстройства) не только сохраняется, но даже усиливается или появляется впервые. С середины прошлого века данная ситуация обозначается термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Это собирательное понятие объединяет гетерогенные патологические состояния, а именно: осложнения и дефекты хирургического вмешательства (остаточные камни холедоха, воспаление культи желчного протока, биломы, стриктуры и прочее), нераспознанные заболевания, симптомы которых ошибочно были расценены как проявление ЖКБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, функциональные заболевания желудка и кишечника, дивертикулярная болезнь, хронический панкреатит). Сюда же относятся и расстройства, непосредственно вызванные холецистэктомией: 1) утрата резервуара для желчи → нарушение «физиологичности» желчеотделения → ДСО; 2) усиление дуоденогастрального рефлюкса → рефлюксная гастропатия, «щелочной» рефлюкс-эзофагит; 3) изменение циркуляции желчных кислот → диарея. Таким образом, ПСЭХ является этапным диагнозом, требующим дальнейшей полноценной конкретизации [1].

Термином «дискинезия сфинктера Одди по билиарному типу» обозначается неполное раскрытие сфинктера с нарушением желчеотделения, что сопровождается билиарной болью, преходящей гиперферментемией, расширением холедоха. Согласно Милуокской классификации 2012 г., выделяют три типа ДСО. В материалах Римского консенсуса IV (2016 г.) классификация билиарных нарушений пересмотрена (табл.).

Появление или усиление симптоматики ДСО после холецистэктомии обусловлено повышением объемной нагрузки на сфинктер Одди [1].

Современные подходы к профилактике и лечению функциональных билиарных расстройств

Меры профилактики направлены на нормализацию моторики желчевыводящих путей и уменьшение литогенности желчи. Важную роль играет ограничение потребления быстроусвояемых углеводов (глюкоза, фруктоза, сахар). Простые углеводы служат источником выработки холестерина, а также косвенно способствуют развитию избыточного бактериального роста в кишечнике с изменением соотношения первичных и вторичных желчных кислот в желчи. Диеты с высоким содержанием клетчатки и кальция способствуют уменьшению содержания гидрофобных желчных кислот в желчи. Регулярный прием пищи уменьшает застой желчи. Достаточное потребление витамина С необходимо для синтеза желчных кислот из холестерина. Гипергликемия, гиперинсулинемия и стресс (симпатическая стимуляция) способствуют угнетению реактивности гладкомышечных клеток желчных путей. Устранение этих факторов имеет существенное значение. При наличии тревожно-депрессивных состояний показано соответствующее обследование. В периоды обострений целесообразно ограничить употребление животных жиров, жареной пищи, экстрактивных нутриентов, приправ и специй, маринадов. В течение 2 часов после еды следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения тела.

Фармпрепаратами первого ряда у больных с ДЖП и ДСО являются спазмолитики, устраняющие «функциональную билиарную обструкцию».

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) для лечения дисфункций желчных путей, как правило, применяется в комбинации со спазмолитиками при их недостаточной эффективности. УДХК способствует снижению литогенности желчи, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие на эпителий желчных путей. Прокинетики могут применяться для купирования симптомов, обусловленных нарушенной моторикой желудка и начальных отделов тонкой кишки. При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов. При обоснованном диагнозе дисфункции сфинктера Одди и отсутствии эффекта консервативной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии билиарной порции сфинктера Одди [1].

При выборе спазмолитика для лечения заболеваний билиарного тракта следует ориентироваться на механизм действия и точку приложения спазмолитического эффекта, отдавая предпочтение

Таблица. Классификация дискинезий сфинктера Одди
Table. Classification of sphincter of Oddi dyskinesias

Милуокская классификация (Римские критерии III) <i>Milwaukee classification (Rome criteria III)</i>	Римские критерии IV <i>Rome criteria IV</i>
Дисфункция сфинктера Одди I типа (билиарная боль, гиперферментемия, стойкое расширение протоков) <i>Sphincter of Oddi dysfunction type I (biliary pain, hyperfermentemia, persistent dilatation of the ducts)</i>	Папиллостеноз (органическое патологическое состояние) <i>Papillostenosis (organic pathological condition)</i>
Дисфункция сфинктера Одди II типа (билиарная боль, гиперферментемия, преходящее расширение протоков) <i>Sphincter of Oddi dysfunction type II (biliary pain, hyperenzymemia, transient dilatation of the ducts)</i>	Дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу (гиперчувствительность, спазм или компенсированный стеноз) <i>Dysfunction of the sphincter of Oddi of the biliary or pancreatic type (hypersensitivity, spasm or compensated stenosis)</i>
Дисфункция сфинктера Одди III типа (билиарная боль) <i>Sphincter of Oddi dysfunction type III (biliary pain)</i>	Функциональная билиарная боль (гиперчувствительность) <i>Functional biliary pain (hypersensitivity)</i>

препаратам с селективным действием. Для коррекции ДСО предложены блокатор кальциевых каналов нифедин и донатор NO нитросорбид сублингвально, однако при их приеме существует риск развития выраженной артериальной гипотонии. Холиноблокатор гиосцина бутилбромид и тримебутин, воздействующий на энкефалиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, могут применяться как для купирования приступа билиарной боли, так и для курсового лечения. Для лечения ДСО эффективны тримебутин, а также блокатор натриевых каналов гладкомышечных клеток пищеварительного тракта мебеверина гидрохлорид, ингибитор фосфодиэстеразы-4 дротаверина гидрохлорид, блокатор кальциевых каналов пинаверия бромид, экстракт из листьев артишока полевого (препарат противопоказан при ЖКБ из-за стимуляции сократительной активности желчного пузыря) [1].

Одним из наиболее широко применяемых в России и Европе средств для купирования билиарной боли является гимекромон — миотропный спазмолитик с высокой селективностью воздействия на желчные пути. По химической структуре гимекромон представляет собой аналог умбеллиферона — вещества со спазмолитическим действием, который содержится во многих растениях, обладающих благоприятным воздействием на пищеварение (кориандр, анис, ромашка, любисток). В экспериментах установлено, что механизм спазмолитического действия гимекромона объясняется повышением содержания циклических мононуклеотидов и NO в гладких миоцитах, а также блокадой Na^+ -каналов. Высокая билиарная селективность гимекромона при пероральном его приеме внутрь объясняется особенностями его фармакокинетики. Всасываясь в тонкой кишке, препарат попадает в портальный кровоток. Далее, аналогично неконъюгированному билирубину, он захватывается гепатоцитами при участии транспортера органических анионов (organic anions transporting pump,

OATP) базолатеральной мембраны. В гепатоците происходит конъюгация гимекромона с глюкуроновой кислотой, после чего он выводится с желчью при участии мультиспецифического транспортера органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter 1, cMOAT). Таким образом, гимекромон накапливается и действует преимущественно в желчи. В системный кровоток попадает не более 3 % принятой дозы. Помимо спазмолитического, гимекромон обладает противовоспалительным и холеретическим действием, обусловленным секрецией электролитов без стимуляции синтеза желчных кислот [26, 27]. Гимекромон уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и тем самым развитие холелитиаза. На фоне терапии гимекроном снижалась активность лейцинаминопептидазы в порциях желчи В и С, а также уменьшалось количество кристаллов холестерина [35].

Гимекромон («Одекромон®») можно назначать «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов, но преимущественно гимекромон назначают в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 2–3 недель, повторными курсами.

Эффективность гимекромона в лечении билиарной боли подтверждена в клинических и экспериментальных исследованиях. У пациентов с дисфункцией сфинктера Одди гимекромон вызывал значительное снижение внутрипротокового давления за счет увеличения времени открытия сфинктера Одди ($p < 0,001$). В клинических исследованиях с манометрией повышение давления в общем желчном протоке при введении морфина удавалось купировать введением гимекромона [28]. В исследовании с участием 123 пациентов с билиарной дисфункцией, желчнокаменной болезнью и диспепсией (средний возраст — $60,3 \pm 14,2$ года) после рандомизации пациенты получали гимекромон 1200 мг в день или плацебо в течение 14 дней. В группе пациентов, получавших гимекромон, достигнуто

более выраженное и длительное уменьшение симптомов диспепсии и билиарной боли (уменьшение выраженности на 70,3 и 43,8 % соответственно). Лечение гимекроном хорошо переносилось пациентами и оценено исследователями как эффективное у 88,5 % пациентов [29]. При сравнении эффективности двух разных дозировок гимекромона (600 и 1200 мг в сутки) в лечении пациентов с диагнозом «ПХЭС» после курса терапии гимекроном в более высокой дозе клинический эффект сохранялся дольше — в течение в среднем 3 месяцев. В этой группе отмечались более выраженное уменьшение боли ($p < 0,01$), нормализация частоты и консистенции стула (χ^2 ; $p = 0,015$); достоверное уменьшение диаметра общего желчного протока. В группе применявших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки более высокая доля пациентов (81,3 %) была удовлетворена результатами лечения в сравнении с группой, получавшей препарат в дозе 600 мг в сутки (55,5 %). По данным опросника RAPID, у пациентов, получавших 1200 мг гимекромона в сутки, по истечении 3 месяцев после окончания терапии сохранялось статистически достоверное уменьшение влияния боли на повседневную деятельность (χ^2 ; $p = 0,014$) [30].

Гимекромон рекомендован в комбинации с УДХК в схемах консервативного литолиза для лечения билиарного сладжа и при ЖКБ. В сравнительном исследовании оценивались клинические преимущества сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком при билиарном сладже. Отмечалось более сильное уменьшение выраженности билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) на фоне комбинированной терапии УДХК и гимекрономом по сравнению с монотерапией УДХК. По данным УЗИ в обеих группах установлено уменьшение выраженности сладжа с переходом в стадию взвеси эхо-плотных частиц в 33 % случаев. Среди остальных пациентов отмечено улучшение характеристик содержимого желчного пузыря (уменьшение количества сгустков, взвеси, слоя эхогенной желчи) в 62 % в группе сочетанной терапии и 48 % в группе монотерапии УДХК. На фоне лечения существенных изменений показателей биохимического анализа крови не зарегистрировано, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Таким образом, добавление гимекромона к терапии УДХК при билиарном сладже 2-й стадии повысило эффективность литолитической терапии на 14 % [31, 32].

Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [27]. У пациентов с ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом без «желчных коликов», но с болями в эпигастрии и правом подреберье применение гимекромона в дозе 600 мг в сутки способствовало купированию боли у 60 % пациентов к 7-му дню; у 30 % — к 14-му дню, у 10 % боль купировалась после увеличения дозы гимекромона до 1200 мг в сутки [33]. Таким образом, применение гимекромона в дозе 1200 мг в сутки

имеет более высокий потенциал в купировании боли не только при ПХЭС, но и при хроническом калькулезном холецистите [30, 33].

Как показали результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 60 исследовательских центрах в 4 городах Республики Казахстан с участием 877 пациентов, гимекромон демонстрирует достаточно высокую эффективность у пациентов с различными заболеваниями билиарного тракта в условиях повседневной клинической практики. Чаще всего врачи назначали гимекромон при функциональных расстройствах билиарного тракта (65,3 %), в том числе у пациентов с хроническим бескаменным холециститом с дисфункцией билиарного тракта, реже — пациентам с неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем и функциональным расстройством сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант ПХЭС), выбирая дозу 1200 мг в сутки.

Применение гимекромона, обладающего селективным спазмолитическим действием на желчные пути в сочетании с умеренным холеретическим действием, обеспечивает большую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность. Результаты этого исследования также показали возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой.

Заключение

Учитывая общность патофизиологических механизмов, лежащих в основе билиарных дисфункций и ЖКБ, не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития и взаимосвязи этих заболеваний. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики. Понимание механизмов нарушений моторики и развития субклинического воспаления на стадии дисфункции желчного пузыря открывает возможность разработки более оптимальных способов лечения билиарной боли, предотвращения прогрессирования с развитием ЖКБ и, соответственно, снижения частоты проведения холецистэктомии. Гимекромон за счет селективности спазмолитического действия, наличия умеренного холеретического действия и способности предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи может быть препаратом выбора для лечения функциональных заболеваний желчевыводящих путей.

В ноябре 2023 г. компания «Сотекс» вывела на рынок новый лекарственный препарат с действующим веществом — «Одекромон®». «Одекромон®» — полная альтернатива западному аналогу, который в настоящее время непросто найти в аптеках. Он имеет идентичный состав, включая субстанцию, а также аналогичные фасовки — по 20, 50 и 100 таблеток, привычные пациентам.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpeкова Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
- Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахинов М.М., Берестимов Г.Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–19. [Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashe-nova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on materials from the expert council held on May 4, 2019, in Almaty, Kazakhstan). *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology*. 2020;13(2):205–19. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.036
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzini E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–9. E2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
- Бувеева Е.Л., Золникова О.Ю., Джахья Н.Л., Се-дова А.В., Ивашкин В.Т. Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. *Рос-сийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):7–14. [Bueveeva E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivash-kin V.T. Pathogenesis of functional biliary pain and phar-macology of trimebutin. *Russian Journal of Gastroen-terology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14
- Velanovich V. Biliary dyskinesia and biliary crystals: A prospective study. *Am Surg*. 1997;63(1):69–74.
- Yap L., Wycherley A.G., Morphet A.D., Tooouli J. Acalculous biliary pain: Cholecystectomy alleviates symp-toms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gas-troenterology*. 1991;101(3):786–93. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90540-2
- Dave R.V., Pathak S., Cockbain A.J., Lodge J.P., Smith A.M., Chowdhury F.U., et al. Management of gallbladder dyskinesia: Patient outcomes following posi-tive 99mTc-labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystokinin (CCK) pro-vocation and laparoscopic cholecystectomy. *Clin Radiol*. 2015;70(4):400–7. DOI: 10.1016/j.crad.2014.12.006
- Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treat-ment of cholelithiasis. *World J Hepatol*. 2012;4(2):18–34. DOI: 10.4254/wjh.v4.i2.18
- Sviridov D., Mukhamedova N., Miller Y.I. Lipid rafts as a therapeutic target. *J Lipid Res*. 2020;61(5):687–95. DOI: 10.1194/jlr.TR120000658
- Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. An update on the lithogenic mechanisms of cholecystoki-nin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for *Lith13. Genes (Basel)*. 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
- Portincasa P., Di Ciaula A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T. Metabolic dysfunction-associ-ated gallstone disease: Expecting more from critical care manifestations. *Intern Emerg Med*. 2023;18(7):1897–918. DOI: 10.1007/s11739-023-03355-z
- Li N., Li X., Ding Y., Liu X., Diggle K., Kissel-eva T., et al. SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2023;11(12):3280. DOI: 10.3390/biomedicines11123280
- Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксено-ва Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:74–81. [Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Akse-nova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: Etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5:74–81. (In Russ.)].
- van Erpecum K.J., Wang D.Q., Moschetta A., Ferri D., Svelto M., Portincasa P., et al. Gallbladder histopathol-ogy during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function. *J Lipid Res*. 2006;47(1):32–41. DOI: 10.1194/jlr.M500180-JLR200
- Zhu G.Y., Jia D.D., Yang Y., Miao Y., Wang C., Wang C.M. The effect of Shaoyao Gancao decoction on sphincter of Oddi dysfunction in hypercholesterolemic rab-bits via protecting the enteric nervous system – interstitial cells of Cajal – smooth muscle cells network. *J Inflamm Res*. 2021;14:4615–28. DOI: 10.2147/JIR.S326416
- Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balem-ba O.B., Bartoo A.C., et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the devel-opment of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroen-terol Motil*. 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
- Dias I.H., Borah K., Amin B., Griffiths H.R., Sas-si K., Lizard G., et al. Localisation of oxysterols at the sub-cellular level and in biological fluids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193:105426. DOI: 10.1016/j.jsmb.2019.105426
- Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 pro-teins recycling in human gallbladder muscle. *Am J Physi-ol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(3):G742–50. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2010
- Lavoie B., Balem-ba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol*. 2010;588(Pt 17):3295–305. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146
- Sheng W., Ji G., Zhang L. The effect of lithocholic acid on the gut-liver axis. *Front Pharmacol*. 2022;13:910493. DOI: 10.3389/fphar.2022.910493
- Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., et al. Smooth muscle cells, interstitial cells and neurons in the gallbladder (GB): Functional syncytium of electrical rhythmicity and GB motility (Review). *Int J Mol Med*. 2023;51(4):33. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5236
- Xiao Z.L., Amaral J., Biancani P., Behar J. Impaired cytoprotective function of muscle in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol Gastrointest Liv-er Physiol*. 2005;288(3):G525–32. DOI: 10.1152/ajpgi.00261.2004
- Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colom-bo J.M. Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
- Di Paola F.W., Heubi J.E., Bezerra J.A., Mack C.L., Shneider B.L. Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. In: Suchy F.J., Sokol R.J., Balistreri W.F. (eds.) *Liver disease in children*. Cam-bridge University Press; 2021:255–72.
- Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genet-ics of gallstone disease and their clinical significance: A nar-rative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
- Takeda S., Aburada M. The choleretic mechanism of cou-marin compounds and phenolic compounds. *J Pharmaco-biodyn*. 1980;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
- Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med*

- Wochenschr. 2005;130(34–35):1938–43. (In German). DOI: 10.1055/s-2005-872606
28. Draese K., Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electrometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med.* 1980;98(39):1529–33. (In German)
 29. Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: A multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5–6):223–31.
 30. Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(39):34–8. [Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E. Ya., Kukoleva E.O., Lashko M.L., Chebotareva M.V., et al. Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(39):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
 31. Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекроном у больных с билиарным сладжем 2 стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;10(134):94–8. [Selezneva E.Ya., Mechetina T.A., Orlova Yu.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al. A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;10(134):94–8. (In Russ.)].
 32. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):37–44. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T. Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
 33. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2013(1):11–4. [Minushkin O.N. Biliary dysfunction, choice of antispasmodic. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2013(1):11–4. (In Russ.)].
 34. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалеева А.К., Аюпова В.С. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):34–50. [Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al. Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):34–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
 35. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(5):66–74. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: Options and prospects. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(5):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Попова Ирина Романовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: popova_i_r@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9984-0477>

Нечаев Владимир Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

Information about the authors

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Irina R. Popova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: popova_i_r@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9984-0477>

Vladimir M. Nechaev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

Поступила: 11.05.2024 Принята: 08.07.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 11.05.2024 Accepted: 08.07.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author