

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25>

Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином- α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики

О.С. Шифрин¹, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Королев^{1*}, Т.И. Семенова², М.В. Шенин³, Г.Н. Лексикова⁴, О.А. Токарева⁵, О.Е. Давыдова⁶, Сек Ок Сун⁷, А.А. Копина⁸, Н.Ю. Самохина⁸, Ю.В. Горожанкина⁹, М.Ф. Самигуллин¹⁰, В.С. Грошилин¹¹, П.С. Андреев⁶, Е.Н. Борисова¹², Т.А. Петрова¹³, С.Е. Каторкин⁶, А.А. Чернов⁶, И.Ю. Пирогова¹⁴, С.В. Медников¹⁵, Н.В. Смагина¹⁶, А.С. Сарсенбаева¹⁷, Н.В. Смирнова¹⁸, Л.Г. Кирсанова¹⁹, Н.М. Малютина²⁰, М.А. Смирнова²¹, Е.Н. Шлейкова²², А.В. Журавлев⁶, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», Псков, Российская Федерация

³ ООО «Медицинский центр “Столица”», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Чеховская ЦРП», Чехов, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница», Поликлиника № 2, Ногинск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация

⁷ ГУП «Петербургский метрополитен», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4», Красноярск, Российская Федерация

⁹ «Многопрофильная медицинская клиника “СОВА”», Саратов, Российская Федерация

¹⁰ ООО «КОРЛ», Казань, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹² ГБУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко», Ярославль, Российская Федерация

¹³ ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома, Российская Федерация

¹⁴ ООО «Медицинский Центр “Лотос”», Челябинск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Медико-санитарная часть № 8 ФМБА», Серпухов, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

¹⁷ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4», Челябинск, Российская Федерация

¹⁸ ОГБУЗ «КОКБ им. Е.И. Королева», Кострома, Российская Федерация

¹⁹ ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», КДЦ, Москва, Российская Федерация

²⁰ ООО «Медицинский центр диагностики и лечения», Жуковский, Российская Федерация

²¹ МАУЗ ТКЗ ГКБ № 1, Челябинск, Российская Федерация

²² МЦ «Вензная эстетическая хирургия», Челябинск, Российская Федерация

Цель проведения настоящего наблюдательного (неинтервенционного) исследования — получение данных о назначении практикующими врачами курсовой терапии рифаксимином- α , оценки приверженности пациента к назначениям врача, оценки удовлетворенности врача и пациента лечением данным препаратом в условиях амбулаторной практики.

Материалы и методы. Проведено открытое, проспективное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 27 врачей-исследователей в 22 исследовательских центрах, расположенных в 15 городах Российской Федерации, в которое были включены 250 пациентов. Исследование проведено на протяжении 6 месяцев с промежуточной оценкой через 3 месяца. Оценивался режим назначения врачами рифаксимином- α (доза, длительность приема, количество назначаемых курсов), комплаентность пациента как реальное количество принятых таблеток по отношению к должному при каждом назначаемом курсе и по шкале MMAS-4. Такие симптомы, как боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы, оценивали по 4-балльной шкале. В конце исследования была оценена удовлетворенность проведенным лечением врача и пациента по 5-балльной шкале.

Результаты. Пятая часть пациентов — 52 больных (20,8%) уже получали терапию рифаксимином- α перед включением в исследование. Чаще всего терапия рифаксимином- α назначалась ежемесячно в дозе 400 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней. Шесть курсов лечения за шестимесячный период наблюдения получили 67,6% пациентов. Доля пациентов, которым проводилось более одного курса лечения за 6 месяцев, составила 97,6%. При проведении практически всех курсов лечения (97,5%) комплаентность пациентов составила более 80%. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 на визите включения до 2,2 балла

на втором визите и до 0,9 балла к моменту окончания наблюдения. Статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика прослеживалась в отношении всех оцениваемых симптомов (боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы). К окончанию наблюдения 59,6% пациентов и 68,8% врачей оценили результаты лечения как «отличные», 25,2% пациентов и 20,4% врачей — как «хорошие».

Выводы. За время наблюдения отмечалось значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания: боли в животе, запора, диареи, метеоризма, тенезмов. Не было зарегистрировано НЯ, связанных с приемом рифаксими́на-α. Полученные данные подтверждают ранее опубликованные результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности и безопасности рифаксими́на-α при неосложненной дивертикулярной болезни.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, рифаксими́н-α, неинтервенционное исследование

Конфликт интересов: Исследование спонсировано компанией ООО «Альфасигма Рус».

Благодарности: Авторы выражают благодарность контрактно-исследовательской организации «Лиганд ресерч» (Москва) за организацию исследования, представителям компании ООО «Альфасигма Рус» за спонсорскую и методологическую поддержку исследования.

Для цитирования: Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Королев А.В., Семенова Т.И., Шеин М.В., Лексикова Г.Н., Токарева О.А., Давыдова О.Е., Сек Ок Сун, Копина А.А., Самохина Н.Ю., Горожанкина Ю.В., Самигуллин М.Ф., Грошилин В.С., Андреев П.С., Борисова Е.Н., Петрова Т.А., Каторкин С.Е., Чернов А.А., Пирогова И.Ю., Медников С.В., Смагина Н.В., Сарсенбаева А.С., Смирнова Н.В., Кирсанова Л.Г., Малютина Н.М., Смирнова М.А., Шлейкова Е.Н., Журавлев А.В., Ивашкин В.Т. Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксими́ном-α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):14–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25>.

Russian Non-Interventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin-α Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice

Oleg S. Shifrin¹, Elena A. Poluektova¹, Aleksandr V. Korolev^{1,*}, Tatyana I. Semenova², Maksim V. Shein³, Galina N. Leksikova⁴, Olga A. Tokareva⁵, Olga E. Davydova⁶, Sek Ok Sun⁷, Aleftina A. Kopina⁸, Natalya Yu. Samokhina⁸, Yuliya V. Gorozhankina⁹, Marsel F. Samigullin¹⁰, Vitaly S. Groshilin¹¹, Pavel S. Andreev⁶, Elena N. Borisova¹², Tatyana A. Petrova¹³, Sergey E. Katorkin⁶, Andrey A. Chernov⁶, Irina Yu. Pirogova¹⁴, Sergey V. Mednikov¹⁵, Natalya V. Smagina¹⁶, Aiman S. Sarsenbaeva¹⁷, Natalya V. Smirnova¹⁸, Lyudmila G. Kirsanova¹⁹, Natalia M. Malyutina²⁰, Marina A. Smirnova²¹, Elena N. Shleikova²², Andrey V. Zhuravlev⁶, Vadimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Pskov city hospital, Pskov, Russian Federation

³ Stolitsa Medical Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Chekhovskaya Central district polyclinic, Chekhov, Russian Federation

⁵ Noginsk central district hospital, polyclinic No. 2, Noginsk, Russian Federation

⁶ SamSMU, Samara, Russian Federation

⁷ St. Petersburg Metroliten, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Krasnoyarsk city polyclinic No. 4, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁹ SOVA Multi-specialised medical clinic, Saratov, Russian Federation

¹⁰ ООО KORL, Kazan, Russian Federation

¹¹ RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹² City hospital named after N.A. Semashko, Yaroslavl, Russian Federation

¹³ District hospital of Kostroma District No. 1, Kostroma, Russian Federation

¹⁴ Lotos Medical centre, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁵ Medical-sanitary unit No. 8 of Federal Bio-Medical Agency, Serpukhov, Russian Federation

¹⁶ South Ural State Medical University, Professor Kinzersky's clinic, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁷ Regional clinical hospital No. 4, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁸ Kostroma regional clinical hospital named after E.I. Korolev, Kostroma, Russian Federation

¹⁹ City clinical hospital named after I.V. Davydovsky of the Moscow department of healthcare, clinical diagnostic centre, Moscow, Russian Federation

²⁰ Medical centre of diagnostics and therapy, Zhukovsky, Russian Federation

²¹ City clinical hospital No. 1, Chelyabinsk, Russian Federation

²² Medical Centre "Venous esthetical surgery", Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This observational (non-interventional) study was aimed at obtaining data on practitioners' commitment to prescribing rifaximin- α therapy to patients with uncomplicated diverticular disease (UDD), to assess patients' adherence to such prescriptions, as well as to assess physicians' and patients' satisfaction with this drug under the conditions of outpatient practice.

Materials and methods. 27 research physicians in 22 research centres located in 15 Russian cities and 250 patients participated in an open, prospective multicentre observational study. The observation lasted for 6 months with an interim assessment after 3 months. Physicians' prescription of rifaximin- α (dose, duration of administration, number of prescribed courses) was evaluated, as well as patients' compliance expressed as the ratio of the actual number of taken pills to the number of prescribed pills during each course according to the MMAS-4 scale. Such symptoms, as abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence and tenesmus were evaluated using a 4-score scale. At the end of the study, physicians' and patients' satisfaction with the treatment was evaluated using a 5-score scale.

Results. One fifth — 52 patients (20.8%)—had received rifaximin- α therapy prior to inclusion in the study. Most frequently, rifaximin- α therapy was prescribed monthly at a dose of 400 mg 2 times a day for 7 days. 67.6% of patients received 6 courses of treatment during the study period. The proportion of patients who received more than one course of treatment over 6 months was 97.6%. During almost all treatment courses (97.5%), patients' compliance was more than 80%. The total score of symptom intensity decreased from 5.6 at the inclusion visit, to 2.2 points at the second visit and to 0.9 points at the end of the observation. A statistically significant ($p < 0.05$) positive dynamics was observed in relation to all evaluated symptoms (abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence, tenesmus). By the end of the study, 59.6% of patients and 68.8% of physicians rated the treatment results as "excellent", 25.2% of patients and 20.4% of doctors as "good".

Conclusions. During the observation, a significant decrease in the severity of UDD symptoms, such as abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence and tenesmus was noted. No adverse effects associated with rifaximin- α were reported. The data obtained confirm the previously published results of randomized controlled trials on the efficacy and safety of rifaximin- α in UDD.

Keywords: diverticular disease, rifaximin- α , non-interventional study

Conflict of interest. The study was sponsored by Alfasigma Rus LLC.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the *Ligand Research* contract research organisation (Moscow) for organising the study, and to the representatives of Alfasigma Rus LLC for sponsorship and methodological support of the study.

For citation: Shifrin O.S., Poluektova E.A., Korolev A.V., Semenova T.I., Shein M.V., Leksikova G.N., Tokareva O.A., Davydova O.E., Sek Ok Sun, Kopina A.A., Samokhina N.Yu., Gorozhankina Yu.V., Samigullin M.F., Groshilin V.S., Andreev P.S., Borisova E.N., Petrova T.A., Katorkin S.E., Chernov A.A., Pirogova I.Yu., Mednikov S.V., Smagina N.V., Sarsenbaeva A.S., Smirnova N.V., Kirsanova L.G., Malyutina N.M., Smirnova M.A., Shleikova E.N., Zhuravlev A.V., Ivashkin V.T. Russian NonInterventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):14–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25>.

Введение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) — распространенное заболевание толстой кишки [1]. В США, Европе и Австралии частота ДБ достигает более 30% [2]. Данное заболевание чаще диагностируется по мере увеличения возраста. Так, если у лиц до 45 лет частота составляет менее 5%, то у лиц старше 65 лет этот показатель достигает в среднем 65% [3]. ДБ проявляется такими клиническими симптомами, как боль в животе, запоры, диарея, метеоризм, тенезмы, и может приводить к существенному снижению уровня качества жизни [4].

Диагноз неосложненной формы ДБ устанавливается при наличии дивертикулов в толстой кишке (подтвержденных инструментальными методами обследования), отсутствии прямых или косвенных признаков воспаления, эпизодов осложнений в анамнезе.

Клинические рекомендации указывают на необходимость консервативного лечения пациента

с неосложненной формой ДБ [5–7]. Цель консервативной терапии — облегчение симптомов и предотвращение осложнений заболевания [6, 7].

Лечение неосложненной формы ДБ (НДБ) проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента и включает в себя коррекцию диеты, назначение спазмолитиков, а также слабительных средств (при запорах) и пробиотиков. Для устранения симптомов и профилактики осложнений могут применяться схемы с циклическим применением месалазина и рифаксими́на- α . В клинических рекомендациях 2016 года уровень доказательности и степень рекомендаций для рифаксими́на- α соответствует 1bA, для месалазина — 2bB [8]. Доказательная база эффективности применения рифаксими́на- α сформирована на основании результатов анализа рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность комбинированного лечения НДБ растительными волокнами и повторными курсами лечения данным

препаратом [9]. Прием растительных волокон и повторные курсы рифаксими́на-α в течение 7 дней каждый месяц в суточной дозе 400 мг на протяжении 2 лет приводили к достоверному уменьшению выраженности симптомов НДБ. На территории РФ рифаксимин-α зарегистрирован под торговым наименованием «Альфа Нормикс®» [10].

Рифаксимин-α — антибиотик широкого спектра действия из группы рифампицина. Как и другие представители этой группы препаратов, рифаксимин-α оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК и белков большинства грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Установлено, что рифаксимин-α уменьшает образование бактериями аммиака и других токсических соединений [10], а также уменьшает вирулентность бактерий и их транслокацию, обладает противовоспалительными свойствами и оказывает положительное влияние на состав кишечной микробиоты. В экспериментах на животных при метагеномном анализе после применения рифаксими́на-α было продемонстрировано увеличение количества *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacillus* в составе кишечной микробиоты [11]. Полиморфная форма рифаксими́на-α, входящая в состав препарата Альфа Нормикс®, характеризуется минимальным всасыванием (менее 1%).

Данное наблюдательное исследование (НИ) инициировано для получения дополнительных данных о назначении рифаксими́на-α пациентам с НДБ, приверженности пациентов к назначенному лечению, влиянии приема рифаксими́на-α на симптомы НДБ, удовлетворенности врачей и пациентов результатами лечения, нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата.

Основная клиническая гипотеза — назначение препарата Альфа Нормикс® пациентам с НДБ в дозе 400 мг каждые 12 часов на протяжении 7 дней с повторными курсами терапии каждые 20–40 дней приведет к уменьшению выраженности симптомов заболевания и сохранению длительной ремиссии.

Опыт проведения курсовой терапии в рамках рутинной практики на территории Российской Федерации ранее не был опубликован, в связи с этим важным результатом исследования было сопоставление полученных данных с результатами, полученными в ходе других клинических исследований. Последнее очень важно с учетом того, что результаты клинических испытаний не всегда подтверждаются на практике, не менее половины эффектов (лечебных и побочных) впоследствии обнаруживаются практическими врачами [12].

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 27 врачей-исследователей в 22 исследовательских

центрах, расположенных в 15 городах Российской Федерации. В исследовании принимали участие врачи различных специальностей, имеющие опыт лечения пациентов с НДБ: гастроэнтерологи, колопроктологи и другие специалисты в центрах с большим потоком пациентов с НДБ, чтобы результаты исследования адекватно отражали лечебную тактику.

Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики [18, 19]. В исследование включались пациенты обоего пола старше 18 лет с подтвержденным диагнозом НДБ, подписавшие информированное согласие, подготовленное в соответствии с Хельсинкской декларацией и предварительно одобренное Независимым этическим комитетом. К критериям исключения были отнесены: противопоказания к приему рифаксими́на-α, онкологические заболевания, острые осложнения ДБ в течение предшествующих 6 месяцев, запланированные хирургические вмешательства, участие в других клинических исследованиях, беременность и кормление грудью, а также любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могли препятствовать участию пациента в исследовании.

Препарат назначался согласно инструкции к препарату Альфа Нормикс® (МНН: рифаксимин-α) [10]. Наблюдение осуществлялось в течение 6 месяцев, оценка параметров исследования — на трех визитах с ориентировочным промежутком в 3 месяца.

По результатам проведенного исследования оценивался режим назначения врачами рифаксими́на-α (доза, длительность приема, количество назначаемых курсов), прием препарата пациентами в соответствии с рекомендациями врача.

Оценивались следующие симптомы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы по 4-балльной шкале [13], где 0 = нет симптомов; 1 = легкие симптомы (легко переносятся); 2 = симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность; 3 = выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность. Проводилась оценка динамики каждого симптома и общая оценка выраженности симптомов на визитах 1, 2 и 3.

Также в процессе исследования оценивалась комплаентность пациента, определяемая как реальное количество принятых таблеток по отношению к должному при каждом назначаемом курсе лечения. Удовлетворительным считался прием более 80% таблеток [14, 15]. Также оценивалась приверженность пациента к терапии по 4-балльной шкале (4-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-4) [16]. Шкала включает в себя 4 вопроса, на основании анализа ответов на которые можно определить, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства

и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1–2 балла — не приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными с риском перехода в группу не приверженных к лечению.

В конце исследования была оценена удовлетворенность проведенным лечением как врача, так и пациента по 5-балльной шкале. Участники исследования должны были ответить на вопрос «как Вы оцениваете удовлетворенность от лечения рифаксимином-α». Ответы оценивались по 5-балльной шкале Лайкерта следующим образом: 5 = отлично, 4 = хорошо, 3 = удовлетворительно, 2 = неудовлетворительно, 1 = очень плохо, 0 = воздержусь от ответа [17].

Статистические методы

Анализ данных проводился при помощи методов описательной статистики. Для описания непрерывных переменных были использованы: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы, медиана, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные представлены в виде процентов и 95% доверительных интервалов. Критическое значение p и доверительные интервалы были рассчитаны как двусторонние. В исследовании был принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p были округлены до двух знаков после запятой). Замечание и восстановление пропущенных данных не предусмотрено. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных используются соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений был использован тест Уилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных были использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Для статистических расчетов была использована программа SAS version 9.4.

Результаты исследования

В исследование были включены 250 пациентов (192 женщины и 58 мужчин), средний возраст — $62,1 \pm 10,5$ года (от 26 до 86 лет). Анамнез заболевания составил около 2 лет ($1,8 \pm 3,5$), у 10 пациентов (4,0%) ранее, чем 6 месяцев назад, были зарегистрированы осложнения ДБ: дивертикулит у 7 (2,8%) пациентов, кишечное кровотечение у 2 (0,8%) и перфорация дивертикула у одного пациента (0,4%). В течение 6 месяцев перед включением в исследование пятая часть пациентов

(52 (20,8%)) получала рифаксимин-α, 116 (46,4%) пациентов получали другое лечение НДБ (табл. 1). Через 3 месяца исследовательские центры посетили 242 (96,8%) больных, закончили исследование 240 (96,0%). Десять пациентов не смогли завершить исследование из-за следующих причин: не смогли посетить центр (4), потеряна связь с больным (3), отказались от дальнейшего участия (2) и одна пациентка перестала соответствовать критериям включения в исследование в связи с наступлением беременности. Длительность участия пациентов составила $180,9 \pm 35,62$ дня.

В ходе исследования на каждом визите врач мог назначить от одного до трех курсов терапии рифаксимином-α. Оценка эффективности назначенных курсов лечения производилась на последующем визите. На втором визите оценивались курсы, назначенные на первом визите. На третьем визите соответственно производилась оценка курсов, назначенных на втором визите.

В среднем за время шестимесячного наблюдения пациентам было проведено $4,9 \pm 1,7$ курса лечения рифаксимином-α. Только 6 пациентам (2,0%) был проведен 1 курс терапии за 6 месяцев. Остальным — 2 и более: 150 (63,0%) пациентам — 6; 39 (16,0%) больным — 2 курса лечения (рис. 1).

В 98,0% случаев курс лечения рифаксимином-α проводился в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс® (МНН: рифаксимин-α) для лечения неосложненной формы дивертикулярной болезни — 400 мг препарата каждые 12 часов на протяжении 7 дней. Повторный курс терапии назначался через 20–40 дней.

Более 80% от количества таблеток, необходимых для полного завершения каждого курса лечения, приняли 240 (96,0%) пациентов после 3 месяцев и 226 (90,4%) пациентов после 6 месяцев наблюдения. В среднем во время одного курса лечения пациенты пропускали прием от 1 до 4 таблеток. Основными причинами пропуска приема препарата были невнимательность или забывчивость больных, улучшение самочувствия. Только 5 пациентов указали высокую стоимость препарата как причину низкой комплаентности.

Анкетирование включенных в наблюдательное исследование больных по шкале MMAS-4 позволило сделать заключение о том, что более половины пациентов могут быть отнесены к категории «приверженных к терапии», оставшиеся склонны пропускать прием препаратов, если чувствуют себя хорошо или плохо, возможно, недостаточно внимательно относятся ко времени приема. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наблюдение пациентов врачом на протяжении длительного времени позволяет достичь высокой степени комплаентности.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение интенсивности симптомов заболевания. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 на визите включения до 2,2 балла на втором визите и до 0,9 балла к моменту окон-

Таблица 1. Сопутствующая (кроме рифаксими́на-α) терапия НДБ
Table 1. Concomitant UDD therapy (except rifaximin-α)

Препараты для купирования симптомов НДБ Preparations for the relief of UDD symptoms	Кол-во пациентов Number of patients	% от общего числа включенных в исследование пациентов (n = 250)* % from the total number of included patients (n = 250)*
Растворимые пищевые волокна (псиллиум) Soluble food fibres (psyllium)	106	42,4
Миотропные спазмолитики (мебеверин, папаверин, дротаверин, альверин) Myotropic antispasmodics (mebeverine, papaverine, drotaverine, Alverine)	76	30,4
Тримебутин Trimebutine	41	16,4
Месалазин Mesalazine	22	8,8
Нейротропные спазмолитики (гиосцина бутилбромид) Neurotropic antispasmodics (hyoscine butylbromide)	14	5,6
Стимулирующие слабительные (прукалоприд, пикосульфат натрия) Stimulant laxatives (prucalopride, sodium picosulfate)	11	4,4
Пробиотики Probiotics	9	3,6
Осмотические слабительные (лактолоза, лактитол) Osmotic laxatives (lactulose, lactitol)	5	2,0

Примечание. * Сумма больше 100 %, так как некоторые пациенты получали более одного препарата для купирования симптомов НДБ.

Note. * Sum is more than 100 %, since some patients received more than one preparation for the relief of UDD symptoms.

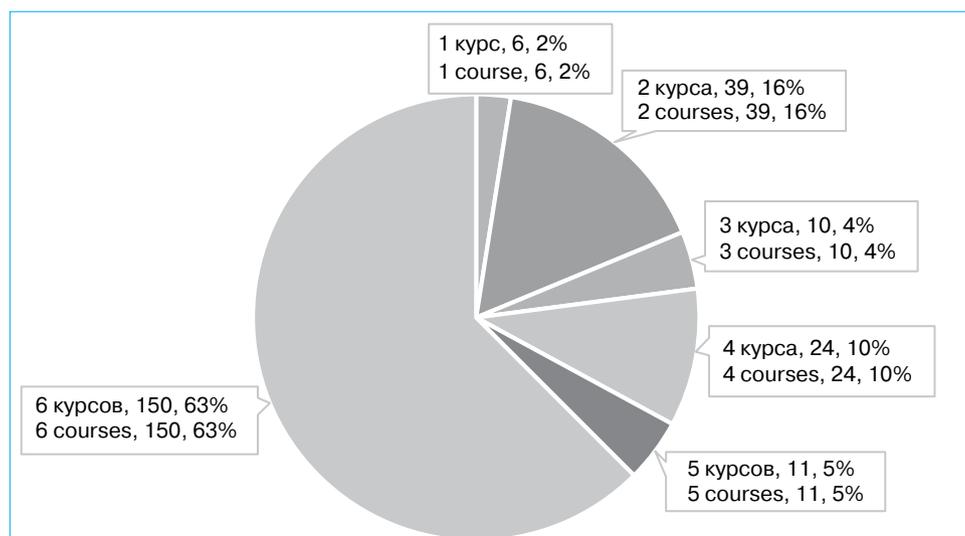


Рис. 1. Количество курсов лечения рифаксими́ном-α за период шестимесячного наблюдения
Fig.1. The number of rifaximin-α therapy courses over the 6-month observational study

чания наблюдения (табл. 2). Статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика прослеживалась в отношении всех оцениваемых симптомов: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы.

Помимо уменьшения интенсивности каждого симптома в баллах, на каждом последующем визите достоверно уменьшалось количество пациентов, у которых отмечался тот или иной симптом (рис. 2).

Также отмечалось уменьшение количества симптомов у одного пациента. Так, на визите включения большая часть пациентов предъявляла жалобы на наличие 3 или 4 симптомов (101 (40,4%) и 75 (30,0%) пациентов соответственно), к моменту завершения шестимесячного периода наблюдения у 110 (45,8%) не было ни одного симптома и 69 (28,8%) пациентов жаловались на какое-либо одно проявление заболевания (рис. 3).

Таблица 2. Выраженность симптомов НДБ в баллах на визите 1, 2 и 3
Table 2. UDD symptom manifestation during 1st, 2nd and 3rd visits, scores

Оцениваемые параметры Evaluation parameters	1-й визит 1 st visit		2-й визит 2 nd visit		3-й визит 3 rd visit	
	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI
Сумма баллов по всем симптомам Total score sum	5,6	5,3;5,9	2,2	2,0;2,4	0,9	0,8;1,0
Боль в животе Abdominal pain	1,7	1,6;1,8	0,7	0,6;0,8	0,2	0,2;0,3
Запоры Constipation	1,1	0,9;1,2	0,5	0,4;0,6	0,2	0,2;0,3
Диарея Diarrhea	0,7	0,6;0,8	0,2	0,1;0,2	0,1	0,0;0,1
Метеоризм Flatulence	1,7	1,6;1,9	0,8	0,7;0,9	0,4	0,3;0,4
Тенезмы Tenesmus	0,4	0,3;0,5	0,1	0,0;0,1	0	0,0;0,0

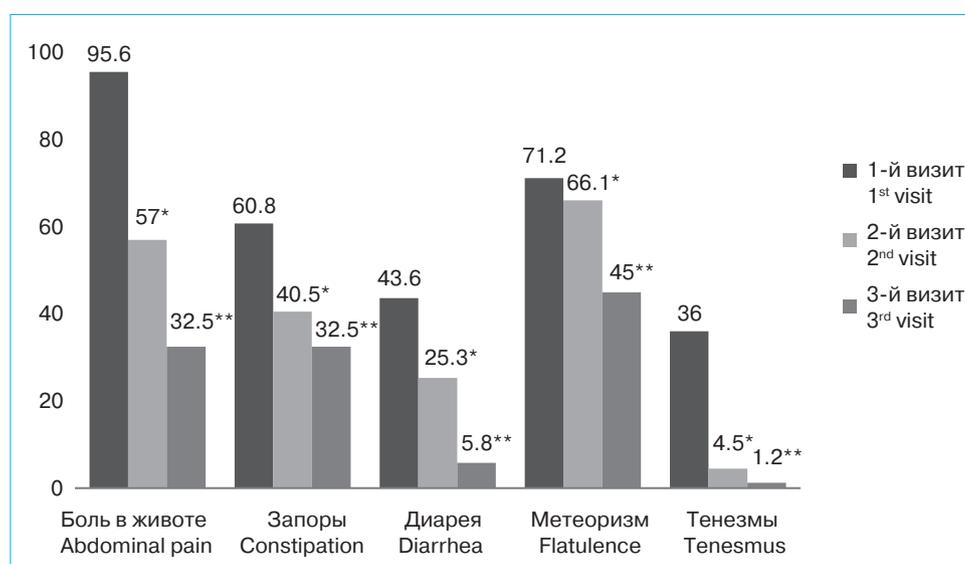


Рис. 2. Количество пациентов на визитах 1,2 и 3, у которых встречались симптомы НДБ

* Различия между 2-м и 1-м визитом статистически значимы ($p < 0,05$). ** Различия между 3-м и 2-м визитом статистически значимы ($p < 0,05$).

Fig.2. Number of patients during 1st, 2nd and 3rd visits with UDD symptoms

* Differences between 2 and 1 visits are statistically significant ($p < 0.05$). ** Differences between 3 and 2 visits are statistically significant ($p < 0.05$).

При сравнении результатов лечения у пациентов, получивших 1–3 курса и 4–6 курсов рифаксимином- α , выявлена достоверная разница к концу периода наблюдения в отношении интенсивности такого симптома, как метеоризм. Интенсивность симптома у пациентов, получивших 1–3 курса рифаксимином- α , уменьшилась на 1,1 балла (с 1,6 до 0,5), полностью отсутствовал этот симптом на третьем визите у 55,6% пациентов, тогда как у пациентов, получивших 4–6 курсов, интенсивность к третьему визиту уменьшилась на 1,5 балла (с 1,8 до 0,3) ($p < 0,05$), полное отсутствие метеоризма отметили 67,6% пациентов ($p < 0,05$).

После 3 месяцев наблюдения 115 (46,0%) пациентов оценили результаты лечения как «отличные» и 94 (37,6%) — как «хорошие»; к окончанию наблюдения 149 (59,6%) пациентов — как «отличные» и 63 (25,2%) — как «хорошие».

Врачи также оценивали результаты терапии у каждого пациента через 3 месяца терапии как «отличные» у 134 (53,6%) пациентов и «хорошие» у 86 (34,4%) человек, к окончанию наблюдения — у 172 (68,8%) и 51 (20,4%) пациентов соответственно.

В исследовании были зарегистрированы 3 НЯ у 3 пациентов: острая респираторная инфекция

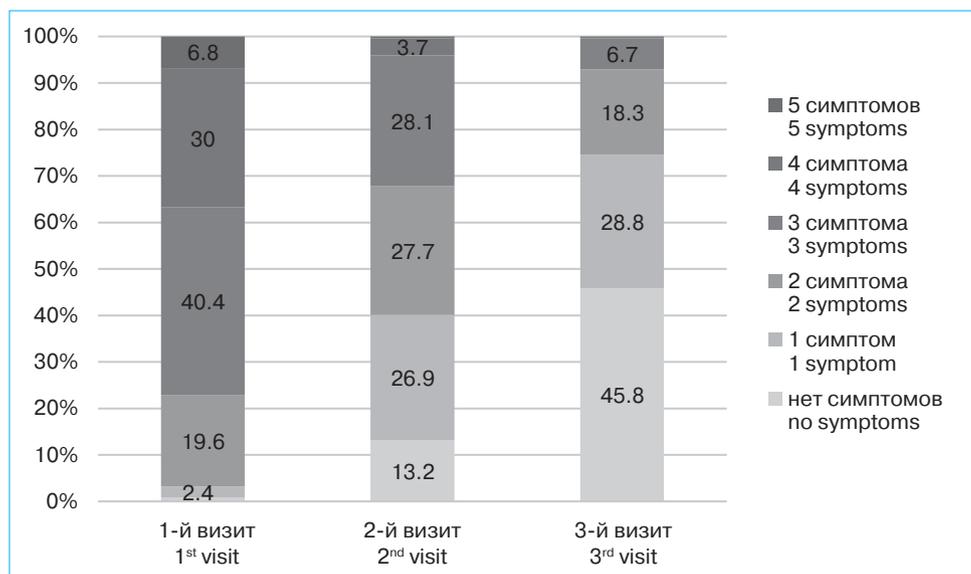


Рис. 3. Распределение пациентов по количеству симптомов на визитах 1, 2 и 3

Fig. 3. Patient distribution according to the number of symptoms during 1st, 2nd and 3rd visits

у двух пациентов и у одного пациента острый дивертикулит, который был купирован назначением цефтриаксона. По мнению исследователей, ни одно НЯ не имело связи с применением рифаксимином-α. Во время исследования одна из пациенток, не зная о наступившей беременности, приняла очередной (6-й по счету) курс рифаксимином-α. Прием препарата пришелся на вторую неделю беременности. Ребенок родился в срок посредством кесарева сечения без осложнений, оценка по шкале Апгар — 8 баллов.

Обсуждение

Настоящее наблюдательное исследование (НИ) было инициировано для получения данных о том, назначают ли врачи курсовую терапию рифаксимином-α для уменьшения симптомов НДБ в условиях амбулаторной практики на территории РФ, а также для оценки удовлетворенности врачей и пациентов результатами лечения данным препаратом. Инструкцией предусмотрены повторные курсы терапии рифаксимином-α продолжительностью 7 дней, с интервалами в 3–4 недели, поэтому необходимо было изучить, как в условиях клинической практики препарат назначается врачами. Для получения достоверных результатов исследование проводилось врачами разных специальностей в разных городах РФ.

Принимая во внимание неинтервенционный характер исследования и отсутствие контрольной группы, важным аспектом оценки было сопоставление полученных результатов с данными других рандомизированных и наблюдательных исследований.

Результаты проведенного исследования убедительно доказали, что большая часть врачей в клинической практике придерживается циклической схемы назначения рифаксимином-α — на протяже-

нии 7 дней один раз в месяц, при этом у пациентов с НДБ отмечается высокая приверженность к такой схеме лечения.

Полученные данные в отношении уменьшения интенсивности симптомов НДБ согласуются с результатами контролируемых рандомизированных исследований [13, 20–22].

Ранее проведенные исследования также продемонстрировали, что повторные курсы лечения не приводят к увеличению частоты побочных явлений в сравнении с контрольными группами пациентов, которые не получали рифаксимином-α либо получали плацебо [9]. По данным литературы, частота нежелательных явлений составляет менее 1% [22, 23], что подтверждается полученными нами данными.

Заключение

Таким образом, большинство врачей общей практики назначают больным с НДБ повторные курсы лечения рифаксимином-α. Такой подход к лечению данного заболевания оправдан, поскольку приводит к достоверному уменьшению интенсивности основных симптомов и не повышает частоту развития побочных эффектов.

подавляющее большинство пациентов демонстрирует высокую приверженность предложенной схеме лечения.

Литература /References

1. *Stollman N., Raskin J.B.* Diverticular disease of the colon. *Lancet*. 2004;363(9409):631–9.
2. *Jun S., Stollman N.* Epidemiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(4):529–42.
3. *Parks T.G.* Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975;4:53–69.
4. *Bolster L.T., Papagrigoriadis S.* Diverticular disease has an impact on quality of life — results of a preliminary study. *Colorectal Dis*. 2003;5:320–3.

5. Kohler L., Sauerland S., Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc.* 1999;13:430–6.
6. Stollman N.H., Raskin J.B. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3110–21.
7. Mizuki A., Nagata H., Tatemichi M., Kaneda S., et al. The out-patient management of patients with acute mild-to-moderate colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:889–97.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Vasilyev S.V., Grigoryev Y.G., Dudka V.V., et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):65–80 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80
9. Bianchi M., Festa V., Moretti A., et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:902–10.
10. Инструкция по медицинскому применению АЛЬФА НОРМИКС® (ALFA NORMIX®). Справочник Видаль URL: https://www.vidal.ru/drugs/alfa_%20normix__11133 (Режим доступа май 2019). [Instructions for medical use of ALFA NORMIX®. Vidal Handbook URL: https://www.vidal.ru/drugs/alfa_%20normix__11133 (Access mode May 2019). in Russ.]
11. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491–9.
12. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. ред. А.Г. Гилмана, Пер. с англ. М.: Практика, 2006:53. [Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. Ed. A.G. Gilman. M.: Praktika, 2006: 53 p. In Russ.]
13. Colecchia A., Vestito A., Pasqui F., Mazzella G., Roda E., et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):264–9.
14. Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H., Chan K.A. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 Apr;28(4):437–43.
15. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva, 2003. 230 p. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>
16. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67–74.
17. D'Inca R., Pomerri F., Vettorato M.G., Dal Pont E., Di Leo V., Ferronato A., et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1;25(7):771–9.
18. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
19. Epstein M. On behalf of ISPE. Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices (GPP). *Pharmacoeconomics and Drug Safety.* 2005;14:589–95.
20. Latella G., Pimpo M.T., Sottili S., et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:55–62.
21. Papi C., Ciaco A., Koch M., Capurso L. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:33.
22. Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:9–14.
23. Zaniolo O., Eandi M. Rifaximin in treatment of diverticular disease: therapeutic and economic potential. *Farmacologia percorsi terapeutici.* 2005;6(1):5–20.
24. Simpson J., Spiller R. Colonic diverticular disease. *Clin Evid.* 2004;(12):599–609.

Сведения об авторах

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Elena A. Polouektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: polouektova@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Королев Александр Владимирович* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Семенова Татьяна Ивановна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ПО «Псковская городская больница».

Контактная информация: doksemenova@yandex.ru; 180016, г. Псков, ул. Коммунальная, д. 23.

Шени Максим Владимирович — врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр “Столица”».

Контактная информация: maximsh1@rambler.ru; 119313, г. Москва, Ленинский проспект, д. 90.

Лексикова Галина Николаевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ МО «Чеховская ЦРП».

Контактная информация: lekcyс2010@rambler.ru; 142301, Московская область, г. Чехов, ул. Пионерская, д. 2.

Токарева Ольга Анатольевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница», Поликлиника № 2.

Контактная информация: olya-tokareva-73@mail.ru; 142403, Московская область, г. Ногинск, ул. Ремесленная, д. 1-6.

Давыдова Ольга Евгеньевна — врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Doctorproct@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Андреев Павел Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pashaandreev@yandex.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Каторкин Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katorkinse@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Чернов Андрей Алексеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: proctologhsam@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Журавлев Андрей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: andreyp82@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Aleksandr V. Korolev* — Doctor, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Department of Propeaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: akorolew7@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Tatyana I. Semenova — Departmental Head, Gastroenterology department, Pskov City Hospital.

Contact information: doksemenova@yandex.ru; 180016, Pskov, 23 Kommunalnaya str.

Maksim V. Shein — Gastroenterologist, Stolitsa Medical Centre.

Contact information: maximsh1@rambler.ru; 119313, Moscow, 90 Leninsky ave.

Galina N. Leksikova — Gastroenterologist, Chekhovskaya Central District Polyclinic,

Contact information: lekcyс2010@rambler.ru; 142301, Chekhov, 2 Pionerskaya str.

Olga A. Tokareva — Gastroenterologist, Noginsk Central District Hospital, Polyclinic No. 2.

Contact information: olya-tokareva-73@mail.ru; 142403, Noginsk, 1b Remeslennaya str.

Olga E. Davydova — Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: Doctorproct@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Pavel S. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University. Contact information: pashaandreev@yandex.ru;

443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Sergey E. Katorkin — Dr. Sci. (Med.), Coloproctologist, Departmental Head, Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University.

Contact information: katorkinse@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Andrey A. Chernov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: proctologhsam@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Andrey V. Zhuravlev — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: andreyp82@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Сек Ок Сун — врач-гастроэнтеролог ГУП «Петербургский метрополитен».

Контактная информация: doctor_asia@mail.ru;
198216, г. Санкт-Петербург, Трамвайный проспект, д. 22, корп. 2.

Копина Алефтина Анатольевна — врач-гастроэнтеролог КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4».

Контактная информация: kopina.56@mail.ru;
660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 4.

Самохина Наталья Юрьевна — врач-гастроэнтеролог КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4».

Контактная информация: sam_nyu@mail.ru;
660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 4.

Горожанкина Юлия Вадимовна — врач-гастроэнтеролог многопрофильной медицинской клиники «СОВА».

Контактная информация: j.gorojankina@gmail.com;
410056, г. Саратов, ул. Сакко и Ванцетти, д. 59.

Самигуллин Марсель Фаикович — кандидат медицинских наук, доцент, врач-гастроэнтеролог-эндоскопист ООО «КОРЛ».

Контактная информация: 9363926@mail.ru;
420059, г. Казань, ул. Давурская, д. 12.

Грошилин Виталий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: groshilin@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Борисова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н. А. Семашко».

Контактная информация: gastro67@rambler.ru;
150002, г. Ярославль, ул. Семашко, д. 7.

Петрова Татьяна Алексеевна — врач-гастроэнтеролог «Окружная больница Костромского округа № 1».

Контактная информация: belunkin81@mail.ru;
156002, г. Кострома, ул. Спасокукоцкого, д. 29/62.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский Центр «Лотос»».

Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Труда, д. 187-б.

Медников Сергей Васильевич — врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Медико-санитарная часть № 8 ФМБА».

Контактная информация: sero.10@mail.ru;
142203, г. Серпухов, ул. Весенняя, д. 10.

Смагина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», врач-гастроэнтеролог, «Клиника профессора Кинзерского».

Контактная информация: nsmagina@yandex.ru;
454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Sek Ok Sun — Gastroenterologist, St. Petersburg Metropolitan.

Contact information: doctor_asia@mail.ru;
198216, St. Petersburg, 22/2 Tramvayniy ave.

Alefina A. Kopina — Gastroenterologist, Krasnoyarsk City Polyclinic No. 4.

Contact information: kopina.56@mail.ru;
660062, Krasnoyarsk, 17 bld.4 Kurchatova str.

Natalya Yu. Samokhina — Gastroenterologist, Krasnoyarsk City Polyclinic No. 4.

Contact information: sam_nyu@mail.ru;
660062, Krasnoyarsk, 17 bld.4 Kurchatova str.

Yuliya V. Gorozhankina — Gastroenterologist, SOVA Multi-specialised Medical Clinic.

Contact information: j.gorojankina@gmail.com;
410056, Saratov, 59 Sakko i Vantsetti str.

Marsel F. Samigullin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Gastroenterology and Endoscopy Specialist, KORL LLC.

Contact information: 9363926@mail.ru;
420059, Kazan, 12 Daurskaya str.

Vitalii S. Groshilin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, No.2 Surgical Diseases Department, Rostov State Medical University.

Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, 29 Nahichevansky per., Rostov-on-Don, Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Elena N. Borisova — Gastroenterologist, City hospital named after N. A. Semashko.

Contact information: gastro67@rambler.ru;
150002, Yaroslavl, 7 Semashko str.

Tatyana A. Petrova — Gastroenterologist, District Hospital of Kostroma District No.1.

Contact information: belunkin81@mail.ru;
156002, Kostroma, 29/60 Spasokukotskogo str.

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Head, LLC MC “Lotus” Center for Gastroenterology and Hepatology.

Contact information: irina_pirogova@inbox.ru;
454080, Chelyabinsk, Truda str., 187-b

Sergey V. Mednikov — Gastroenterologist, Medical-sanitary Unit No. 8 of the Federal Bio-Medical Agency.

Contact information: sero.10@mail.ru;
142203, Serpukhov, 10 Vesennyaya str.

Natalya V. Smagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Therapy department, South Ural State Medical University, Gastroenterologist, Professor Kinzersky's Clinic.

Contact information: nsmagina@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo str.

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии ИДПО, декан института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4».
Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454076, г. Челябинск, улица Воровского, д. 70.

Смирнова Наталья Владимировна — врач-гастроэнтеролог ОГБУЗ «КОКБ им. Е. И. Королева».
Контактная информация: n_mitina75@mail.ru;
156013, г. Кострома, пр-т Мира, д. 114.

Кирсанова Людмила Григорьевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ», КДЦ.
Контактная информация: pab1960@mail.ru;
109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11.

Малютина Наталия Михайловна — врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр диагностики и лечения».
Контактная информация: vicmal@yandex.ru;
140186, Московская область, г. Жуковский, ул. Гудкова, д. 2 а, оф. 311.

Смирнова Марина Александровна — врач-гастроэнтеролог МАУЗ ТКЗ ГКБ № 1.
Контактная информация: docmarina@rambler.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 16.

Шлейкова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог МЦ «Венозная эстетическая хирургия».
Контактная информация: shleikova@mail.ru;
454004, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 165;
454007, г. Челябинск, проспект Ленина, д. 18.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont07@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof., Therapeutic Department, Dean, Institute of Further Vocational Education, South Ural State Medical University, Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 4.
Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
454076, Chelyabinsk, 70 Vorovskogo str.

Natalya V. Smirnova — Gastroenterologist, Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev.
Contact information: n_mitina75@mail.ru;
156013, Kostroma, 114 Mira ave.

Lyudmila G. Kirsanova — Gastroenterologist, City Clinical Hospital named after I. V. Davydovsky of the Moscow Department of Healthcare, Clinical Diagnostic Centre.
Contact information: pab1960@mail.ru;
109240, Moscow, 11 Yauzskaya str.

Natalia M. Malyutina — Gastroenterologist, Medical Centre of Diagnostics and Therapy.
Contact information: vicmal@yandex.ru;
140186, Zhukovsky, 2a Gudkova str., office 311.

Marina A. Smirnova — Gastroenterologist, City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: docmarina@rambler.ru;
454080, Chelyabinsk, 16 Vorovskogo str.

Elena N. Shleikova — Gastroenterologist, Medical Centre “Venous esthetical surgery”,
Contact information: shleikova@mail.ru;
454004, Chelyabinsk, 165 Bratiev Kashirinykh str., 454007, Chelyabinsk, 18 Lenina ave.

Vadimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department and Head of the V. H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Поступила: 24.02.2019 Принята: 03.02.2019 Опубликовано: 28.02.2020
Submitted: 24.12.2019 Accepted: 03.02.2019 Published: 28.02.2020