

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*-1-10

Ассоциация гепатобилиарной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко, И.Е. Калягин

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема коморбидности с высоким риском полипрагмазии актуальна в обширной группе больных с заболеваниями органов пищеварения. В настоящее время пристальное внимание специалистов привлекает проблема коморбидности у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) вследствие высокой распространенности заболевания и данных, свидетельствующих о ее ассоциации с другими заболеваниями органов пищеварения, прежде всего болезнями гепатобилиарной системы. В статье представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, раскрывающих патогенетические связи ГЭРБ и гепатобилиарной патологии, сопровождающейся билиарной недостаточностью, факторы, приводящие к нарушению пропульсивной активности двенадцатиперстной кишки. Отмечено, что важнейшими компонентами поражения слизистой оболочки пищевода при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе являются желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты. Обоснована целесообразность назначения препаратов, способных влиять на течение патогенетически связанных заболеваний, что может существенно снизить риск полипрагмазии. К числу таких препаратов относят урсодезоксихолевую кислоту, которая в условиях ассоциации ГЭРБ и гепатобилиарной патологии способствует нормализации функционального состояния печени и желчевыводящих путей, уменьшению билиарной недостаточности, выраженности дуоденальной гипертензии, дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Следующим примером универсального препарата является цитопротектор ребамипид, оказывающий многостороннее протективное действие в отношении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, гастродуоденальную зону, тонкий кишечник, а также печени. Обоснована целесообразность назначения ребамипида пациентам, рефрактерным к терапии ингибиторами протонной помпы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, гепатобилиарная патология, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Ассоциация гепатобилиарной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(*):1–10. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*-1-10.

Association of hepatobiliary pathology and gastroesophageal reflux disease

A.N. Kazyulin, A.Yu. Goncharenko, I.E. Kalyagin

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The problem of comorbidity with a high risk of polypragmasia is relevant in a large group of patients with diseases in the digestive system. Currently, the problem of comorbidity in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) attracts the attention of specialists due to the high disease prevalence and data indicating its association with other digestive system diseases, primarily of the hepatobiliary system. The article presents the results of clinical and experimental studies revealing the pathogenetic connections of GERD and hepatobiliary pathology accompanied by biliary dyskinesia, factors leading to an impairment of the duodenal propulsive activity. It is noted that the most important components of the esophageal *mucosa* lesion in duodenogastroesophageal reflux are bile acids, lysolecithin and pancreatic enzymes. The relevance of prescribing drugs that can affect the course of pathogenetically related diseases, which can significantly reduce the risk of polypragmasia, is justified. Such drugs include ursodeoxycholic acid, which, in the conditions of the GERD and hepatobiliary pathology association, contributes to the functional state normalization of the liver and biliary tract, reduces biliary dyskinesia, the severity of duodenal hypertension and duodenogastroesophageal reflux. The next example is the rebamipide cytoprotector, which has a multilateral protective effect against the mucous membrane of the GIT, including the esophagus, gastroduodenal zone, small intestine, as well as liver. The expediency of prescribing rebamipide to patients who are refractory to therapy with proton pump inhibitors is justified.

KEYWORDS: comorbidity, hepatobiliary pathology, gastroesophageal reflux disease, ursodeoxycholic acid, rebamipide, proton pump inhibitors.

FOR CITATION: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Association of hepatobiliary pathology and gastroesophageal reflux disease. Russian Medical Inquiry. 2021;5(*):1–10. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*-1-10.

ВВЕДЕНИЕ

Современные данные свидетельствуют, что примерно у 75% населения (особенно среди лиц старше 40 лет) имеется сочетание двух и более одновременно проте-

кающих заболеваний [1, 2], что приводит к искажению классической клинической картины, усилению прогрессирования, более частому развитию осложнений, торпидности течения [3].

Для обозначения данной клинической ситуации в настоящее время используется термин «полиморбидность», под которым следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. При этом в современной литературе часто используется термин «коморбидность», под которым понимается сосуществование у одного пациента двух и/или более заболеваний, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. В то же время термин «мультиморбидность», также используемый для обозначения полиморбидности, по сути отражает наличие сочетания у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза [1, 2].

Серьезность данной проблемы для клинической медицины определяется, кроме всего прочего, полипрагмазией вследствие полиморбидности, которая повышает риск нежелательных эффектов лекарственных препаратов, что часто требует назначения еще большего числа лекарственных препаратов [3–5]. В то же время необходимо помнить, что в условиях коморбидности применение патогенетического средства в отношении одного состояния в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста [6, 7], что может существенно уменьшить риск полипрагмазии.

Проблема коморбидности с высоким риском полипрагмазии актуальна в обширной группе больных с заболеваниями органов пищеварения. В частности, пристальное внимание привлекает к себе проблема коморбидности у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) вследствие значительной распространенности заболевания и данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о его существенной ассоциации с другими заболеваниями органов пищеварения.

Коморбидность ГЭРБ и гепатобилиарной патологии

В последнее время внимание большого числа исследователей привлекает ассоциация ГЭРБ и заболеваний гепатобилиарной системы [8–22]. Так, показано, что при указанном сочетании нарушается пропульсивная активность двенадцатиперстной кишки с развитием гастростаза и дискинезии двенадцатиперстной кишки с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоэюнальной пропульсии и развитием дуоденогастрального рефлюкса и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) [9]. Цитотоксическое действие рефлюктата, в состав которого входят желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты, является одним из существенных факторов повреждения слизистой оболочки пищевода [8, 9]. Считается, что недифференцированные мультипотентные стволовые клетки в базальном слое эпителия пищевода либо зрелые клетки путем трансдифференциации могут дифференцироваться в цилиндрический эпителий под воздействием соляной кислоты, пепсина, желчи, ферментов поджелудочной железы за счет ДГЭР, причем наибольшее патогенное значение имеют желчные кислоты — как изолированно, так и в сочетании с соляной кислотой [11, 23, 24]. Имеются данные, что суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом составляет 124 ммоль/л, с пищеводом Барретта — более 200 ммоль/л, в то время как у здоровых добровольцев этот показатель составляет 14 ммоль/л [24].

По данным Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), у больных ГЭРБ кислый характер рефлюктата выявляется лишь в 50% случаев, кислый с щелочным компонентом — в 39,7% случаев, желчный рефлюкс — в 10,3% случаев [10]. Необходимо отметить, что конъюгированные, тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин под действием соляной кислоты приобретают особые свойства с усилением их цитотоксического действия, потенцируя агрессивное действие кислоты на слизистую оболочку [8, 25]. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном pH. Именно поэтому длительная антисекреторная терапия обуславливает повышенное содержание неконъюгированных желчных кислот, что может являться фактором развития метаплазии и дисплазии эпителия [8, 25, 26].

Существенную роль в ассоциации ГЭРБ и гепатобилиарной патологии играет билиарная недостаточность, проявляющаяся в нарушениях внешнесекреторной функции печени и моторики билиарного тракта вследствие изменений энтерогепатической циркуляции желчных кислот, нейрогуморальной регуляции процессов желчеобразования и желчеотделения, функциональных расстройств билиарного тракта, нарушения синтеза желчных кислот [27]. Каскад развития ДГЭР за счет билиарной недостаточности можно описать следующим образом: изменение химического состава желчи и хаотичное поступление ее в двенадцатиперстную кишку — синдром мальдигестии и мальабсорбции, нарушение бактерицидности содержимого двенадцатиперстной кишки — синдром избыточного бактериального роста — преждевременная деконъюгация желчных кислот — дуоденит, дуоденальная гипертензия, ДГЭР, дуодено-панкреатический рефлюкс, рефлюкс-гастрит, нарушения микробиоты ЖКТ и пр. Неслучайно даже в научно-медицинской литературе дуоденостаз называют «дуоденальным демоном» [28].

Роль ДГЭР в развитии и усугублении проявлений ГЭРБ продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. В исследовании на нормальных клетках эпителия пищевода человека, культивируемых с гастродуоденальными компонентами, выявлено, что ДГЭР может индуцировать экспрессию циклооксигеназы-2 и продукцию простагландина E2 в эпителиальных клетках пищевода, а специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 могут оказывать химиопреентивное действие в отношении аденокарциномы пищевода [29]. Другая экспериментальная работа продемонстрировала, что соли гликохенодезоксихолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауроходезоксихолевой, тауродезоксихолевой кислот и их комбинации могут ингибировать рост и индуцировать апоптоз культивируемых нормальных эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода человека [30]. Желчные кислоты увеличивают экспрессию транскрипционного фактора CDX2 в нормальных плоскоклеточных клетках пищевода [31] и за счет этого могут являться одними из ключевых компонентов процесса формирования пищевода Барретта [14], вызывать оксидативный стресс и повреждение ДНК в клетках пищевода эпителия [32].

Роль ДГЭР за счет билиарной патологии в развитии и усугублении проявлений нарушений микробиоценоза верхних отделов пищеварительного тракта показана в ряде клинических исследований. Так, при изучении биоптатов слизистой оболочки пищевода у 83 больных ГЭРБ на фоне хрониче-

ского бескаменного холецистита и желчнокаменной болезни (ЖКБ) чаще выявлялись бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae*. Примерно у половины были выделены микроорганизмы родов *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacteroides*. В отличие от здоровых лиц у больных ГЭРБ выявлялись псевдомонады, клебсиеллы, грибы рода *Candida* и бациллы, представители семейства *Bacillus* — в 76,8% случаев. В слизистой оболочке желудка больных выявлялись пептококки, пептострептококки, клебсиеллы, вейлонеллы и серрации, не выявлявшиеся в контрольной группе. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки были обнаружены пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, псевдомонады, нейсерии, зубактерии, микроорганизмы родов *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Prevotella* [33], которые не обнаруживались у здоровых лиц.

Всегда следует иметь в виду и такую причину развития ДГЭР, как холецистэктомия. При поступлении жиров в двенадцатиперстную кишку с пищей энтероэндокринные клетки двенадцатиперстной кишки секретируют холецистокинин, который вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. После холецистэктомии часто желчь поступает в двенадцатиперстную кишку постоянно, что существенно повышает риск ДГЭР [11]. Так, изменения микробиоценоза пищевода отмечены у 80 больных с постхолецистэктомическим синдромом. По сравнению со здоровыми лицами у больных в большем числе случаев обнаруживались гемолитические стафилококки и стрептококки. Выявлены штаммы с гемолитической активностью, РНКазной активностью, отсутствовавшие у здоровых лиц, а также зарегистрирована казеинолитическая активность у псевдомонад, стрептококков, стафилококков и бактериоидов. Уреазной активностью, помимо *H. pylori*, обладали пептококки, микрококки, стрептококки, стафилококки, псевдомонады и грибы рода *Candida* [34].

Существенную роль в формировании билиарной недостаточности играет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В соответствии с теорией «множественных параллельных ударов» НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [35–37]. Кишечная эндотоксемия при синдроме избыточного бактериального роста и/или дисбактериозе кишечника играет одну из ведущих ролей в патогенезе и прогрессировании НАЖБП [8, 37–39].

Клинические исследования подтверждают сильную ассоциацию ГЭРБ с функциональной и органической патологией билиарного тракта. Обследование 115 пациентов с подтвержденным диагнозом ГЭРБ с использованием ультразвуковой холецистографии выявило существенные функциональные нарушения, выраженность которых коррелировала со степенью рефлюкс-эзофагита по гистологической классификации F. Ismail-Beigi в модификации K.L. Neillmann с выделением 0, I и II степеней. Так, гипотония желчного пузыря выявлялась в четверти случаев с рефлюкс-эзофагитом, при его отсутствии — лишь в 16,8% наблюдений. Дисфункция сфинктера Одди определялась в 73,9% случаев, гипертонус — в 37,5% случаев, гипотонус — в 26,1% всех случаев ГЭРБ. Выявлена прямая корреляционная связь снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тонуса сфинктера Одди и вре-

мени максимального сокращения желчного пузыря и обратная — степени рефлюкс-эзофагита и тонуса сфинктера Одди [43]. Согласно данным 6-летнего наблюдения 101 пациента с функциональными нарушениями желчного пузыря с фракцией изгнания желчного пузыря (ФИЖП) 35% и менее по данным гепатобилиарной скинтиграфии ГЭРБ имела место у 74 (73,2%) человек, в то время как хронический гастрит выявлен только у 59 (58,4%) больных [44].

Также были опубликованы результаты, указывающие, что пациенты с пищеводом Барретта характеризуются более выраженными функциональными нарушениями билиарного тракта и отличаются более высоким риском развития ЖКБ. Так, у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта по сравнению с больными ГЭРБ без пищевода Барретта были достоверно больший объем желчного пузыря натощак ($26,3 \pm 4,4$ мл и $22,5 \pm 3,2$ мл, $p < 0,05$); остаточный объем желчного пузыря ($14,5 \pm 5,6$ мл и $8,1 \pm 3,6$ мл, $p < 0,05$); более низкие ФИЖП ($46,2 \pm 16,7\%$ и $64,4 \pm 14,1\%$, $p < 0,05$) и скорость изгнания из желчного пузыря ($0,81 \pm 0,33\%/мин$ и $1,22 \pm 0,32\%/мин$, $p < 0,05$) [13]. Другое исследование также подтверждает влияние наличия ГЭРБ и, возможно, ингибиторов протонной помпы (ИПП) на функцию гладкой мускулатуры органов пищеварения и, в частности, желчного пузыря. Так, при проведении гепатобилиарного сканирования с технецием у 19 пациентов с ГЭРБ перед проведением фундопликации по Nissen в 58% случаев отмечено снижение ФИЖП менее 35%, в то время как у здоровых лиц снижение показателя выявлялось в 3% случаев. Причем через 1 мес. после операции у 87,5% больных с исходным снижением показателя выявлена его нормализация, т. е. существенное и достоверное ($p = 0,032$) увеличение его средней величины по сравнению с исходным уровнем ($17,2 \pm 13,6\%$ и $47,9 \pm 24,3\%$ соответственно) [12].

Существенная роль ДГЭР в развитии и усугублении течения ГЭРБ также подтверждена рядом других клинических исследований. Показательными являются результаты 15-часовой аспирации жидкого содержимого просвета пищевода с одновременным мониторингом pH у 10 лиц контрольной группы и 30 пациентов с ГЭРБ, в том числе у 10 пациентов с пищеводом Барретта. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Барретта были выявлены значительно более высокие концентрации конъюгированных первичных желчных кислот, преимущественно тауро- и гликохолевой кислоты, значительно более высокое содержание вторичных конъюгированных желчных кислот, тауро- и гликодезоксихолевой кислот. При этом у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Барретта были выявлены и неконъюгированные желчные кислоты в рефлюктате, предположительно за счет наличия у данных пациентов синдрома избыточного бактериального роста на фоне длительного приема ИПП [45].

Установлено, что ДГЭР во всех случаях провоцирует продолжительную изжогу, которая у 86,7% пациентов сопровождается отрыжкой и устойчивым горьким привкусом, что нередко требует повторных приемов антацидов. Внепищеводные проявления ГЭРБ отмечаются у 38,6% пациентов с ДГЭР: в 62,5% случаев в виде рефлюкс-зависимого бронхообструктивного синдрома, в 25% случаев — ощущения жжения в кончике языка. Для всех характерна комбинация симптомов желудочной, кишечной и билиарной диспепсии [46]. В наблюдении за 78 пациентами с ГЭРБ на фоне ГЭР (1-я группа) и за 46 — с ГЭРБ на фоне ДГЭР

(2-я группа) различные хронические заболевания билиарного тракта статистически значимо ($p < 0,0001$) чаще выявлялись у больных 2-й группы (20,5% против 58,7%) [9, 46].

Вклад ДГЭР не только в развитие, но и в неблагоприятное течение ГЭРБ демонстрируют ряд исследований. Так, комбинированный 24-часовой мониторинг рН и фиброоптическая спектрофотометрия билирубина у 30 пациентов с ГЭРБ и 20 больных с пищеводом Барретта позволили выявить, что у пациентов с осложненным течением пищевода Барретта сочетание кислотного рефлюкса и ДГЭР встречалось в 100% случаев, с неосложненным течением — в 89% случаев, с рефлюкс-эзофагитом — в 79% случаев, с неэрозивной рефлюксной болезнью — только в 50% случаев [47]. В другом исследовании наблюдались 65 пациентов с ГЭРБ, резистентной к лечению ИПП в высоких дозах в течение 8 нед., а также 18 больных с пищеводом Барретта. Всем пациентам проведены эзофагогастродуоденоскопия, эзофагоманометрия и комбинированная рН-метрия и билиметрия. Частота патологического кислотного рефлюкса в группах без эзофагита, с эзофагитом классов А-В и С-D составила 45,4, 66,6 и 73,6% соответственно. По результатам билиметрической оценки встречаемость патологического воздействия билирубина в этих группах составила 53,3, 75 и 78,9% соответственно. Общая распространенность ДГЭР у пациентов, не реагирующих на лечение, составила 68,7%. Сочетание патологического кислотного и желчного рефлюкса наблюдалось у 22,7% и 58,1% пациентов без эзофагита и пациентов с эзофагитом соответственно. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что резистентность к терапии ИПП у данных больных может быть результатом неудовлетворительного контроля ДГЭР [48].

Как было показано выше, холецистэктомия является фактором, способствующим развитию дуоденогастрального рефлюкса, ДГЭР и, соответственно, ГЭРБ. Так, в сравнительном исследовании наблюдались 132 пациента с типичными проявлениями ГЭРБ, из которых 25 перенесли холецистэктомию и 107 — нет. Отмечено, что частота патологического дуоденогастрального рефлюкса была значительно выше в группе перенесших холецистэктомию по сравнению с группой сравнения (76% против 55%, $p < 0,01$) и ДГЭР ($15,5 \pm 14,1\%$ против $8,6 \pm 15,4\%$; $p < 0,05$) [15]. В популяционное ретроспективное когортное исследование, проведенное в Швеции, было включено 409 214 лиц с ЖКБ, из которых 268 312 перенесли холецистэктомию. Статистический анализ показал, что у пациентов, перенесших холецистэктомию, был повышен риск развития аденокарциномы пищевода (стандартизированный коэффициент заболеваемости [SIR], 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–1,8), тогда как у пациентов без хирургического вмешательства повышенного риска развития аденокарциномы или плоскоклеточного рака пищевода не выявлено [49].

НАЖБП в настоящее время все чаще рассматривается как компонент метаболического синдрома, а не как заболевание одного органа. В последнее время связь НАЖБП с ГЭРБ привлекает значительный научный интерес. Более того, ожирение является хорошо установленным фактором риска как НАЖБП, так и ГЭРБ, наряду с ролью билиарной недостаточности, описанной выше. В кросс-секционном исследовании наблюдались 96 больных с НАЖБП и 139 лиц контрольной группы. Клиническая симптоматика ГЭРБ, в соответствии со шкалой частоты симптомов ГЭРБ (FSSG), была более

выражена в группе НАЖБП ($7,4 \pm 0,7$, 37%), чем в контроле ($4,5 \pm 0,4$, 20%) ($p < 0,001$) вне зависимости от пола, возраста и индекса массы тела. Причем симптомы ГЭРБ в группе НАЖБП были значительно тяжелее у пациентов с более высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов [16]. В другом кросс-секционном исследовании с участием 206 больных с НАЖБП и 183 лиц контрольной группы отмечено существенное преобладание лиц с симптомами ГЭРБ в группе с НАЖБП по сравнению с контрольной (61,2% и 27,9%, $p < 0,001$). Причем статистически значимо чаще в группе НАЖБП выявлялись пациенты с изжогой, регургитацией, отрыжкой, тошнотой и рвотой, некоронарогенными болями в грудной клетке, эпигастральной болью. Выраженность симптомов ГЭРБ коррелировала с величиной индекса массы тела и наличием метаболического синдрома (отношение шансов (ОШ) 3,49, 95% ДИ 2,24–5,44, $p < 0,001$) [17].

В когортном исследовании наблюдались 34 063 пациента с рефлюкс-эзофагитом или другими заболеваниями верхних отделов ЖКТ, которые прошли медицинское обследование в период с января 2003 г. по декабрь 2013 г. Исходно частота НАЖБП составила 33,2%. В течение 153 520,2 человеко-лет наблюдения кумулятивная частота рефлюкс-эзофагита у лиц без НАЖБП и с НАЖБП составила 9,6% и 13,8% соответственно ($p < 0,001$). Риск развития рефлюкс-эзофагита с поправкой на возраст и пол участников с НАЖБП по сравнению с участниками без НАЖБП составил 1,15 (95% ДИ 1,07–1,23; $p < 0,001$). Однако эта ассоциация исчезла после корректировки с учетом индекса массы тела и других метаболических факторов (отношение рисков (ОР) 1,01, 95% ДИ 0,94–1,09; $p = 0,79$). Аналогичным образом в моделях с многомерной корректировкой не было выявлено значимой связи между тяжестью НАЖБП и риском развития рефлюкс-эзофагита [21].

Существенная ассоциация ГЭРБ и НАЖБП продемонстрирована в метаанализах, опубликованных в последнее время. Был проведен поиск по базам PubMed, Scopus, Embase и Web of Science кросс-секционных, контролируемых и когортных исследований, посвященных изучению связи между НАЖБП и ГЭРБ, опубликованных с 1 января 1975 г. по 15 декабря 2018 г. По результатам 9 наблюдательных исследований с участием 185 118 человек НАЖБП была достоверно связана с повышенным риском развития ГЭРБ (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,12–1,44, $I^2 = 82\%$). Метаанализ кросс-секционных исследований продемонстрировал более высокий риск развития ГЭРБ у пациентов с НАЖБП (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,39–2,24, $I^2 = 73,7\%$). В то же время данные 2 когортных исследований не смогли установить значимую связь между НАЖБП и ГЭРБ (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,99–1,10, $I^2 = 47,8\%$). Выявленную гетерогенность данных авторы объясняют небольшим числом когортных исследований. Тем не менее полученные данные позволили авторам утверждать, что НАЖБП связана с повышенным риском развития ГЭРБ [22]. Высокая частота НАЖБП среди больных с ГЭРБ продемонстрирована в другом метаанализе. Обзор литературы был проведен с использованием баз данных MEDLINE и EMBASE за период с момента создания до ноября 2016 г. В анализ были включены 4 кросс-секционных исследования, 4 исследования «случай — контроль» с участием 31 322 лиц. Риск развития НАЖБП среди пациентов с ГЭРБ был значительно выше, чем у пациентов без ГЭРБ (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,54–2,79, $p < 0,00001$) [19].

Полученные данные свидетельствуют о выраженной ассоциации ГЭРБ и патологии гепатобилиарной системы, причем эта связь обусловлена комплексом механизмов, работающих синергично и по типу обратной связи. Этот факт имеет существенное значение для отработки тактики медикаментозной терапии в условиях коморбидной патологии, когда применение патогенетического средства в отношении одного механизма в разной степени способно повлиять на состояние других патологических связей. Соответственно, у больных с данной ассоциацией препаратами выбора будут являться средства, оказывающие многостороннее действие.

КАК ИЗБЕЖАТЬ ПОЛИПРАГМАЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Как было показано выше, причиной неэффективности ИПП может быть наличие слабокислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой [10]. Более того, назначение ИПП может привести к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными, что может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия [8, 25, 26]. Соответственно, повышение доз ИПП с целью купирования симптоматики в таком случае не показано [10]. Рекомендации РГА в случае ДГЭР считают целесообразным применение в комбинации с ИПП антацидов, эзофагопротекторов, прокинетики, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), ребамипида. В свою очередь, в рекомендациях по коморбидной патологии в случаях НАЖБП с внутрипеченочным холестазом указано применение препаратов УДХК [50].

УДХК — один из универсальных препаратов, оказывающих воздействие как при ГЭРБ, так и при патологии гепатобилиарной системы. Препарат эффективен при 45 нозологиях за счет многофакторного влияния на различные органы и системы [51–53]. Описаны литолитический, противовоспалительный, нормализующий функциональное состояние гепатоцитов, антиапоптотический, антифибротический, антихолестатический, холеретический, цитопротективный, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, регенерирующий, противоопухолевый, нормализующий обменные процессы эффекты. Соответственно, в условиях ассоциации ГЭРБ и гепатобилиарной патологии УДХК способствует нормализации функционального состояния печени и желчевыводящих путей, уменьшению билиарной недостаточности, выраженности дуоденальной гипертензии, ДГЭР.

Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 1160 пациентов с НАЖБП, показал, что назначение УДХК приводило к улучшению показателей функции печени в 5 исследованиях, снижению выраженности стеатоза и фиброза — в 2 исследованиях. В 5 исследованиях, в которых изучалась эффективность комбинации УДХК с другими лекарственными средствами, отмечено существенное улучшение функциональных показателей печени, причем в 2 — снижение выраженности стеатоза и воспаления [54]. В обзоре практических рекомендаций из разных стран по ведению пациентов с НАЖБП отмечен положительный эффект применения УДХК [55]. По данным РКИ [56], УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина, противодействовала эффектам липотоксичности, нормализовала уровень маркеров цитоли-

за, липидного профиля, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани.

Метаанализ 8 исследований, включивших 1335 пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию на желудке, показал, что в группах, получавших УДХК, по сравнению с контрольными группами выявлен существенно меньший риск образования конкрементов в желчном пузыре через 6 мес. (ОШ 0,11, 95% ДИ 0,04–0,26) и через 12 мес. (ОШ 0,18, 95% ДИ 0,12–0,29) после операции [57].

В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучавших эффект назначения УДХК в отношении печеночных маркеров при различных патологиях печени, отмечено значительное снижение уровня АлАТ (средневзвешенная разница (WMD) -15,28 Ед/л, 95% ДИ -23,42; -7,15, $p=0,0002$, $I^2=97\%$), АсАТ (WMD -16,13 Ед/л, 95% ДИ -23,84, -8,42, $p<0,0001$, $I^2=97\%$), γ -глутамилтрансферазы (WMD -23,29 Ед/л, 95% ДИ -33,97, -12,61, $p<0,0001$, $I^2=97\%$), щелочной фосфатазы (WMD -93,80 Ед/л, 95% ДИ -126,36, -61,25, $p<0,0001$, $I^2=95\%$) и билирубина (WMD -0,18 Ед/л, 95% ДИ -0,35, -0,01, $p=0,04$, $I^2=93\%$) [58].

В условиях импортозамещения альтернативой импортным препаратам является отечественный препарат УДХК Урдокса® (АО «ФП «Оболенское»). По данным государственного реестра лекарственных средств, Урдокса® производится из европейской субстанции (Италия, Industria Chimica Emiliana), используемой в двух других известных препаратах, производимых в Германии и Чехии, и успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, свидетельствующие о его биоэквивалентности данным препаратам [59]. Препарат входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Терапевтическая эффективность и доступная цена способствуют поддержанию высокой комплаентности пациентов [37, 60].

Следующим примером универсального препарата, применяемого при сочетании ГЭРБ и гепатобилиарной патологии, является цитопротектор ребамипид, оказывающий многостороннее протективное действие в отношении как слизистой оболочки ЖКТ, включая пищевода, гастродуоденальную зону, тонкий кишечник, так и печени [61]. Механизмы данных эффектов препарата многообразны: улучшение мембранного пищеварения, выведение гидроксильных радикалов, регуляция дифференцировки эпителиальных клеток, повышение продукции муцина, миграция покровного эпителия в область дефекта слизистой оболочки, повышение продукции простагландина E₂, увеличение экспрессии ЦОГ-2, повышение выработки антиапоптотических белков и снижение продукции проапоптотических белков, ингибирование активации нейтрофилов, ангиогенез, уменьшение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ [62]. Так, в РКИ с участием больных с рефлюкс-эзофагитом степени А и В при 12-месячном постоянном приеме лансопразола в дозе 15 мг рецидив симптомов наблюдался в 52,4% случаев, в то время как среди получавших комбинацию лансопразола в дозе 15 мг и ребамипида в дозе 300 мг — только в 20% случаев ($p<0,05$) [63]. В международном многоцентровом исследовании пациенты с рефлюкс-эзофагитом ($n=501$) были рандомизированы в две группы: получавшие 40 мг эзомепразола плюс 300 мг ребамипида ежедневно или 40 мг эзомепразола ежедневно в течение 4 нед. Снижение среднего балла общей симптоматики по шкале опросника через 4 нед. составило $-18,1\pm 13,8$ в группе комби-

нированной терапии и $-15,1 \pm 11,9$ в группе монотерапии ($p=0,011$). Изменения среднего балла симптомов ГЭРБ по сравнению с исходным уровнем через 4 нед. лечения составили $-8,4 \pm 6,6$ в группе комбинированной терапии и $-6,8 \pm 5,9$ в группе монотерапии ($p=0,009$) [64].

Потенциально перспективным является применение препарата в качестве гепатопротектора. Так, в моделях фиброза печени у крыс, вызванного четыреххлористым углеродом, одновременное введение ребамипида приводило к снижению лабораторных маркеров повреждения печени и фиброза, повышало содержание в печени как простагландина E2, так и противовоспалительного интерлейкина 10, снижало показатели оксидативного стресса, препятствовало формированию гистологических изменений в печени [65]. В другом эксперименте в модели повреждения печени у крыс вследствие циркуляторного шока, обусловленного бактериальным эндотоксином, предварительное введение ребамипида ингибировало повышение ферментов цитолиза, активность миелопероксидазы и рост уровня ФНО α [66]. В экспериментальной модели ишемии печени с последующей реперфузией у крыс применение ребамипида приводило к уменьшению выраженности гистологических изменений печени, снижению уровня цитолиза, повышению уровня АТФ в печени, общей антиоксидантной способности. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о наличии у ребамипида противовоспалительного, антиоксидантного и антиапоптотического эффектов в отношении гепатоцитов [67].

Соответственно, наиболее целесообразным является применение ребамипида у больных, рефрактерных к терапии ИПП, с ДГЭР, особенно на фоне дуоденита, дуоденальной гипертензии, патологии печени. Практикующим врачам следует обратить внимание на то, что в настоящее время препарат ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием Гастростат[®]. Причем, как следует из отчета о результатах клинического исследования [68] усредненные фармакокинетические профили Гастростата и Ребагита в полулогарифмических координатах демонстрируют их биоэквивалентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные экспериментальных и клинических исследований убедительно доказывают связь ГЭРБ и гепатобилиарной патологии. Причинами данной ассоциации являются: наличие билиарной недостаточности различной этиологии, нарушения микробиоты ЖКТ, эндотоксемия, дуоденостаз, ДГЭР. В числе средств лечения данной коморбидной патологии ведущее место занимают препараты УДХК и цитопротектор ребамипид. С учетом процесса импортозамещения в РФ актуальным является использование отечественных препаратов с доказанной биологической, фармакологической и терапевтической эквивалентностью известным референтным брендам.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят АО «Алиум» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and the Editorial Board are grateful to Alium JSC for providing the full texts of foreign articles required for the assistance of this publication.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход: Национальное руководство. М.: Эксмо; 2014.
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6):4–9.
3. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Consilium Medicum. 2018;20(8):24–31. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31.
4. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007;7:25–27.
5. Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes. J Vasc Nursing. 2006;24 (1):22–26. DOI: 10.1016/j.jvn.2005.11.001.
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1262–1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
7. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):4–11. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
8. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастральный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum. 2014;8:5–8.
9. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Червинец В.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастроудуоденальной зоны. Терапевтический архив. 2014;86(2):17–22.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020;(37):11–15. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16.
12. Morton J.M., Bowers S.P., Lucktong T.A. et al. Gallbladder function before and after fundoplication. J Gastrointest Surg. 2002;6(6):806–810. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00087-2.
13. Izbeki F., Rosztoczy A.I., Yobuta J.S. et al. Increased Prevalence of Gallstone and Impaired Gallbladder Motility in Patients with Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2008;53:2268–2275. DOI: 10.1007/s10620-007-0126-5.
14. Morrow D.H., Avissar N.E., Toia L. et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. Surgery. 2009;146(4):714–722. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.050.
15. Kunsch S., Neesse A., Huth J. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients with a History of Cholecystectomy. Z Gastroenterol. 2009;47:744–748. DOI: 10.1055/s-0028-1109176.
16. Fujikawa Y., Tominaga K., Fujii H. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity. Digestion. 2012;86(3):228–237. DOI: 10.1159/000341418.
17. Catanzaro R., Calabrese F., Occhipinti S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1939–1945. DOI: 10.1007/s10620-014-3113-7.
18. Sun D., Wang X., Gai Z. et al. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(2):1384–1392. PMID: 25973022.
19. Wijarnpreecha K., Panjawan P., Thongprayoon C. et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2017;23(6):311–317. DOI: 10.4103/sjg.SJG_161_17.
20. Hashimoto N. Effects of bile acids on cyclooxygenase-2 expression in a rat model of duodeno-esophageal anastomosis. World J Gastroenterol. 2014;20(21):6541–6546. DOI: 10.3748/WJG.V20.I21.6541.
21. Min Y.W., Kim Y., Gwak G.-Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(5):1053–1058. DOI: 10.1111/jgh.14042.
22. Xue J., Xin H., Ren N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2019;49:13158. DOI: 10.1111/eci.13158.
23. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(1):48–54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02609.x.

24. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut*. 2001;49:359–363. DOI: 10.1136/gut.49.3.359.
25. Буеверов А.О., Лапина Е.Л. Дуоденогастральный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека*. 2006;1:1–5.
26. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Палушкина М.Г. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии. *Медицинский альманах*. 2012;1:29–34.
27. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. М.: Адамант; 2008.
28. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь»; 2011.
29. Kawabe A., Shimada Y., Soma T. et al. Production of prostaglandin E 2 via bile acid is enhanced by trypsin and acid in normal human esophageal epithelial cells. *Life Sciences*. 2004;75:21–34. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.11.022.
30. Zhang R., Gong J., Wang H., Wang L. Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells. *World J Gastroenterol*. 2005;11(41):6466–6471. DOI: 10.3748/wjg.v11.i41.6466.
31. Liu T., Zhang X., So C.-K. et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2007;28(2):488–496. DOI: 10.1093/carcin/bgl176.
32. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:146–165. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x.
33. Джулай Г.С., Михайлова Е.С., Джулай Т.Ю., Самоукина А.М. Микробиоценозы верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне билиарной патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;142(6):9–14.
34. Джулай Г.С., Баженов Д.В., Червицец В.М. и др. Морфофункциональные особенности и микробиоценоз эзофагогастродуоденальной зоны у больных с постхолецистэктомическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:30–35.
35. Tilg H., Moschen A.R., Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–1846. DOI: 10.1002/hep.24001.
36. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста. *Российские медицинские вести*. 2014;XIX(3):28–36.
37. Казюлин А.Н. Возможности ранней профилактики прогрессирования жировой болезни печени в практике врача-клинициста. *Фарматека*. 2017;2(335):63–70.
38. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;1:3–9.
39. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206–211. DOI: 10.1136/gut.48.2.206.
40. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):473–478. DOI: 10.1038/clpt.2010.2.
41. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004;3:20–27.
42. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig. Liver. Dis*. 2011;43(6):431–438. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015.
43. Гравировская Н.Г., Мосийчук Л.Н., Ошмянская Н.Ю., Петишко О.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная патология билиарного тракта. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;1:45–49.
44. Sabbaghian M.S., Rich B.S., Rothenberger G.D. et al. Evaluation of surgical outcomes and gallbladder characteristics in patients with biliary dyskinesia. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1324–1330. DOI: 10.1007/s11605-008-0546-3.
45. Nehra D., Howell P., Williams C.P. et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut*. 1999;44:598–602. DOI: 10.1136/gut.44.5.598.
46. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Чернин В.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и соединительнотканная дисплазия в аспекте преморбидности и коморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(2):118–118а.
47. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111:1192–1199. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632.
48. Monaco L., Brillantino A., Torelli F. et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2009;15(3):334–338. DOI: 10.3748/wjg.15.334.
49. Freedman J., Ye W., Naslund E. et al. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2001;121:548–553. DOI: 10.1053/gast.2001.27217.
50. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
51. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):37–51.
52. Буеверов А.О. Приближаясь к моменту истины. Эффективная фармакотерапия. 2015;37: 34–36.
53. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;26(3):45–52.
54. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140.
55. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J. Hepatol*. 2013;59(4):859–871. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044.
56. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonist effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398–1404. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
57. Maouiliotis D.E., Tasiopoulos V.S., Svokos K.A. et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021–3030. DOI: 10.1007/s11695-017-2924-y.
58. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1476–1488. DOI: 10.1111/bcp.14311.
59. Урдокса®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения (Электронный ресурс). URL: http://grls.gosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc5dd25-9407-4cec-a28a-5fc406535f7c&t= (дата обращения: 06.07.2021).
60. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Методические рекомендации применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. СПб.: Фармпроект; 2010.
61. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7–14. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14.
62. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые клинические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104–111. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
63. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–3398. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9.
64. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. DOI: 10.5009/gnl15537.
65. Zakaria S., El-Sisi A. Rebamipide retards CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE₂. *J Immunotoxicol*. 2016;13(4):453–462. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022.
66. Hong K.W., Kim K.E., Rhim B.Y. et al. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):154S–159S. PMID: 9753243.
67. Gendy A.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The potential curvative effect of rebamipide in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390(7):691–700. DOI: 10.1007/s00210-017-1370-7.
68. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу № 2806/17 (версия 1.0 от 21.06.2017) «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гастростат и препарата сравнения Ребагит. (Электронный ресурс). URL: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/549-18.10.2017.html>. (дата обращения: 06.07.2021).

References

- Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V. et al. Aging: a professional medical approach: a national guide. M.: Eksmo; 2014 (in Russ.).
- Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(6):4–9 (in Russ.).
- Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):24–31 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31.
- Lazebnik L.B. Polymorbidity in the elderly. *Serdtshe*. 2007;7:25–27 (in Russ.).
- Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes. *J Vasc Nursing*. 2006;24(1):22–26. DOI: 10.1016/j.jvn.2005.11.001.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S. et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
- Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N. et al. Duodenogastric reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;8:5–8 (in Russ.).
- Dzhulay G.S., Sekareva E.V., Chervinets V.M. et al. Gastroesophageal reflux disease associated with duodenogastric reflux in patients with biliary pathology: The specific features of the course and esophagogastrointestinal microbial biocenosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(2):17–22 (in Russ.).
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastric reflux: current state of issue. *Medical alphabet*. 2020;(37):11–15 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16.
- Morton J.M., Bowers S.P., Lucktong T.A. et al. Gallbladder function before and after fundoplication. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(6):806–810. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00087-2.
- Izbeki F., Rosztoczy A.I., Yobuta J.S. et al. Increased Prevalence of Gallstone and Impaired Gallbladder Motility in Patients with Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2268–2275. DOI: 10.1007/s10620-007-0126-5.
- Morrow D.H., Avissar N.E., Toia L. et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*. 2009;146(4):714–722. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.050.
- Kunsch S., Neesse A., Huth J. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients with a History of Cholecystectomy. *Z Gastroenterol*. 2009;47:744–748. DOI: 10.1055/s-0028-1109176.
- Fujikawa Y., Tominaga K., Fujii H. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity. *Digestion*. 2012;86(3):228–237. DOI: 10.1159/000341418.
- Catanaro R., Calabrese F., Occhipinti S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1939–1945. DOI: 10.1007/s10620-014-3113-7.
- Sun D., Wang X., Gai Z. et al. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1384–1392. PMID: 25973022.
- Wijarnpreecha K., Panjawan P., Thongprayoon C. et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(6):311–317. DOI: 10.4103/sjg.sjg_161_17.
- Hashimoto N. Effects of bile acids on cyclooxygenase-2 expression in a rat model of duodeno-esophageal anastomosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6541–6546. DOI: 10.3748/WJG.V20.I21.6541.
- Min Y.W., Kim Y., Gwak G.-Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1053–1058. DOI: 10.1111/jgh.14042.
- Xue J., Xin H., Ren N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49:13158. DOI: 10.1111/eci.13158.
- Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(1):48–54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02609.x.
- Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastric reflux? *Gut*. 2001;49:359–363. DOI: 10.1136/gut.49.3.359.
- Bueverov A.O., Lapina E.L. Duodenogastric reflux as a cause of reflux esophagitis. *Farmateca*. 2006;1:1–5 (in Russ.).
- Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Palushkina M.G. Refractory form of gastroesophageal reflux disease. Topical and open issues of conservative therapy. *Medical almanac*. 2012;1:29–34 (in Russ.).
- Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. Biliary insufficiency. M.: Adamant; 2008 (in Russ.).
- Gubergits N.B., Kazyulin A.N. Metabolic pancreatology. Donetsk: LLC "Lebed"; 2011 (in Russ.).
- Kawabe A., Shimada Y., Soma T. et al. Production of prostaglandin E2 via bile acid is enhanced by trypsin and acid in normal human esophageal epithelial cells. *Life Sciences*. 2004;75:21–34. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.11.022.
- Zhang R., Gong J., Wang H., Wang L. Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells. *World J Gastroenterol*. 2005;11(41):6466–6471. DOI: 10.3748/wjg.v11.i41.6466.
- Liu T., Zhang X., So C.-K. et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2007;28(2):488–496. DOI: 10.1093/carcin/bgl176.
- McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:146–165. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x.
- Dzhulay G.S., Mikhaylova E.S., Dzhulay T.E., Samoukina A.M. Microbiocenosis of upper gastrointestinal tract in patients with gastroesophageal reflux disease, associated with biliary pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(6):9–14 (in Russ.).
- Dzhulay G.S., Bazhenov D.V., Chervinets V.M. et al. Morphological features and esophago-gastrointestinal zone microbiocenosis in patients with syndrome postcholecystectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;9:30–35 (in Russ.).
- Tilg H., Moschen A.R., Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–1846. DOI: 10.1002/hep.24001.
- Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with atherogenic dyslipidemia: therapeutic possibilities of an internist. *Russian medical news*. 2014;XIX(3):28–36 (in Russ.).
- Kazyulin A.N. Potentials for the early prophylaxis of progression of nonalcoholic fatty liver disease in the practice of clinicians. *Farmateka*. 2017;2(335):63–70 (in Russ.).
- Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic therapy. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2009;1:3–9 (in Russ.).
- Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206–211. DOI: 10.1136/gut.48.2.206.
- Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):473–478. DOI: 10.1038/clpt.2010.2.
- Bogomolov P.O., Shulpekova Yu.O. Non-alcoholic fatty liver disease: steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2004;3:20–27 (in Russ.).
- Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis*. 2011;43(6):431–438. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015.
- Gravurovskaya N.G., Mosyichuk L.N., Oshmyanskaya N.Yu., Petishko O.P. Gastroesophageal reflux disease and functional disorders of the biliary tract. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;1:45–49 (in Russ.).
- Sabbaghian M.S., Rich B.S., Rothenberger G.D. et al. Evaluation of surgical outcomes and gallbladder characteristics in patients with biliary dyskinesia. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1324–1330. DOI: 10.1007/s11605-008-0546-3.
- Nehra D., Howell P., Williams C.P. et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut*. 1999;44:598–602. DOI: 10.1136/gut.44.5.598.
- Dzhulay G.S., Sekareva E.V., Chernin V.V. et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue dysplasias in terms of premorbidity and comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(2):118–118a (in Russ.).
- Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastric reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111:1192–1199. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632.

48. Monaco L, Brillantino A, Torelli F. et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):334–338. DOI: 10.3748/wjg.15.334.
49. Freedman J, Ye W, Naslund E. et al. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2001;121:548–553. DOI: 10.1053/gast.2001.27217.
50. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
51. Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Morozov S.V. et al. The impact of the ursodeoxycholic acid as monotherapy and in the combination with the lactulose on the biochemical blood tests values of the nonalcoholic steatohepatitis patients. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(1):37–51 (in Russ.).
52. Bueverov A.O. Approaching the moment of truth... Effective pharmacotherapy. 2015;37:34–36 (in Russ.).
53. Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Goncharenko A.Yu. et al. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations. *RMJ. Medical Review.* 2018;26(3):45–52.
54. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140.
55. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J. Hepatol.* 2013;59(4):859–871. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044.
56. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015;62(6):1398–1404. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
57. Maqoulitis D.E., Tasiopoulos V.S., Svokos K.A. et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(11):3021–3030. DOI: 10.1007/s11695-017-2924-y.
58. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1476–1488. DOI: 10.1111/bcp.14311.
59. Urdoksa®. Instructions for the use of a medicinal product for medical use (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc5dd25-9407-4cec-a28a-5fc406535f7c&t= (access date: 07.06.2021) (in Russ.).
60. Simanenkov V.I., Lutaenko E.A. Methodical recommendations for the use of ursodeoxycholic acid (Urdoks) in patients with biliary dyskinesias. SPb.: Pharmproject; 2010 (in Russ.).
61. Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7–14 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14.
62. Zvyaglova M.Y., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(2):104–111 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
63. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3393–3398. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9.
64. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–916. DOI: 10.5009/gnl15537.
65. Zakaria S., El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol.* 2016;13(4):453–462. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022.
66. Hong K.W., Kim K.E., Rhim B.Y. et al. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl):154S–159S. PMID: 9753243.
67. Gendy A.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The potential curative effect of rebamipide in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2017;390(7):691–700. DOI: 10.1007/s00210-017-1370-7.
68. Report on the results of a clinical study according to protocol No. 2806/17 (version 1.0 of 06/21/2017) "Study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Gastrostat and the reference drug Rebagit. (Electronic resource.) URL: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/549-18.10.2017.html>. (access date: 07.06.2021) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казюлин Александр Нисонович — академик РАЕН, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; ORCID iD 0000-0002-0327-4280.

Гончаренко Александра Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; ORCID iD 0000-0002-5483-9325.

Калягин Игорь Евгеньевич — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; ORCID iD 0000-0002-3407-5372.

Контактная информация: Казюлин Александр Нисонович, e-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.07.2021.

Поступила после рецензирования 16.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander N. Kazyulin — Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0327-4280.

Alexandra Yu. Goncharenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5483-9325.

Igor E. Kalyagin — C. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3407-5372.

Contact information: Alexander N. Kazyulin, e-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.07.2021.

Revised 16.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

Урдокса®

Комплексное лечение
патологии гепатобилиарной
системы **под ключ**



НОВИНКА
УРДОКСА® 500

Реклама



**клинически подтвержденная
эффективность и безопасность¹⁻⁸**



**биоэквивалентен референтному
репарату УДХК⁹**



**оптимальное соотношение
«цена/качество»¹⁰⁻¹²**

GASTR-51-122020

alium

1. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. 2. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия, 2011, №2, с 36-43. 3. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказыбаева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лагинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с 26-30. 4. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с 109-115. 5. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. 2011; 3: 42-45. 6. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012. №2. С. 9-17. 7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 50-56. 9. Кукес В.Г. Отчет о результатах исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урдокса и Урсосфальк, 2008. 10. [ГАСТРОСТАТ](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bafd83bf-5ec5-48ea-8df2-ef70eaacc2b8&t=; информация действительна на сентябрь 2019 года. 11. По данным розничного аудита DSM за 6 месяцев 2019 года. 12. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. №00. С. 1-10.</p></div><div data-bbox=)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ