DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-373-376

Ассоциация неалкогольного стеатоза печени с гастроэзофагеальным рефлюксом у больных воспалительными заболеваниями кишечника

Я.А. Краснер, М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, С.И. Холин

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: на сегодняшний день рассматривается вопрос о возможной ассоциации между неалкогольным стеатозом печени и синдромом гастроэзофагеального рефлюкса. Данная ассоциация может быть обусловлена общими для этих двух состояний факторами риска, например ожирением. Однако результаты ряда исследований позволяют предположить роль провоспалительных цитокинов в патогенезе стеатоза печени и гастроэзофагеального рефлюкса. Большой интерес представляет изучение ассоциации этих синдромов в группе пациентов с заболеваниями, сопровождающимися системным воспалительным процессом.

Цель исследования: изучение ассоциации неалкогольного стеатоза печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в группе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) без ожирения и других метаболических факторов риска.

Материал и методы: в исследовании участвовали 58 больных с диагнозом ВЗК. В исследование не включались пациенты с избыточной массой тела, ожирением и другими метаболическими факторами риска. Наличие синдрома гастроэзофагеального рефлюкса оценивалось на основании данных опроса и анкетирования с применением опросника GERD-Q и результатов эндоскопического исследования.

Результаты и обсуждение: наличие синдрома гастроэзофагеального рефлюкса было ассоциировано с наличием неалкогольного стеатоза печени в изучаемой группе больных (отношение шансов [ОШ] 5,17, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,46–18,28). Между группами пациентов с неалкогольным стеатозом печени и без неалкогольного стеатоза печени отсутствовали статистически значимые различия в индексе массы тела (ИМТ) (21,05 кг/м^2 против 20,04 кг/м^2 соответственно, p=0,419). Отсутствовала статистически значимая ассоциация неалкогольного стеатоза печени с применением системных глюкокортикостероидов в анамнезе (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,3–4,05) и эпизодами снижения массы тела в анамнезе (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,11–2,11).

Заключение: у больных ВЗК неалкогольный стеатоз печени ассоциирован с наличием ГЭРБ независимо от ИМТ, нарушений углеводного обмена, а также эпизодов снижения массы тела в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальный рефлюкс, стеатоз печени, воспалительные заболевания кишечника.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Ассоциация неалкогольного стеатоза печени с гастроэзофагеальным рефлюксом у больных воспалительными заболеваниями кишечника. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):373–376. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-373-376.*

Association of non-alcoholic fatty liver disease with gastroesophageal reflux disease in patients with inflammatory bowel diseases

Ya.A. Krasner, M.F. Osipenko, E.A. Bikbulatova, S.I. Kholin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: to date, the question of possible association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) is being considered. This association may be due to common risk factors for these two conditions, for example, obesity. However, several study results suggest the role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of NAFLD and GERD. Of great interest is the study of these syndromes association in a group of patients with diseases accompanied by a systemic inflammatory process.

Aim: study of the association of NAFLD and GERD in a group of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) without obesity and other metabolic risk factors.

Patients and Methods: the study involved 58 patients with a diagnosis of IBD. The study did not include patients with overweight, obesity and other metabolic risk factors. The presence of GERD was assessed based on survey data, the GERD-Q questionnaire and the results of an endoscopy.

Results and Discussion: the presence of GERD was associated with the presence of NAFLD in the studied group of patients (odds ratio (OR)=5.17; 95% confidence interval (CI) 1.46–18.28). There were no statistically significant differences in body mass index (BMI) between the groups of patients with NAFLD and without NAFLD (21.05 kg/m^2 vs. 20.04 kg/m^2, respectively, p=0.419). There was no statistically significant association of NAFLD with the use of systemic glucocorticosteroids in the anamnesis (OR=1.11; 95% CI 0.3–4.05), the presence of episodes of weight loss in the anamnesis (OR=0.48; 95% CI 0.11–2.11).

Conclusion: in patients with IBD, NAFLD is associated with the presence of GERD, regardless of BMI, the presence of carbohydrate metabolism disorders, as well as a history of weight loss episodes.
KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, fatty liver disease, inflammatory bowel diseases.
FOR CITATION: *Krasner Ya.A., Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Kholin S.I. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gastroesophageal reflux disease in patients with inflammatory bowel diseases. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):373–376 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-373-376.*

Введение

На сегодняшний день синдром гастроэзофагеального рефлюкса и неалкогольный стеатоз печени остаются одними из часто встречающихся состояний в практике гастроэнтеролога [1, 2]. В последние годы все больше внимания уделяется вопросам коморбидности, в связи с чем встает вопрос о возможной ассоциации и между этими двумя заболеваниями.

Неалкогольный стеатоз печени ассоциирован с наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3–5]. Однако данные о том, является ли неалкогольный стеатоз независимым фактором риска ГЭРБ, противоречивы, поскольку оба заболевания имеют общие факторы риска, и в первую очередь абдоминальное ожирение. Так, в исследовании Yang Won Min et al. [6], включавшем 34 063 участника, было показано отсутствие ассоциации неалкогольного стеатоза печени и ГЭРБ при введении поправки на индекс массы тела (ИМТ). В то же время в крупных исследованиях H.-J. Yang et al. (n=117 377) [7] и K.B. Bang et al. (n=17 445) [8] продемонстрировано, что стеатоз печени является независимым фактором риска наличия ГЭРБ. Последняя работа наиболее интересна, поскольку в ней участвовали пациенты с ультразвуковыми признаками стеатоза печени, не страдающие ожирением [8]. Перечисленные исследования выполнялись на азиатской популяции, однако существуют и менее масштабные европейские исследования, также подтверждающие, что неалкогольный стеатоз печени может быть независимым фактором риска ГЭРБ [9]. В литературе рассматриваются различные патофизиологические механизмы, которые могут обусловливать такую ассоциацию. В частности, предполагается, что существенную роль играет повышенный уровень интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-6 в сыворотке у больных неалкогольным стеатозом печени, поскольку данные цитокины участвуют и в патогенезе рефлюкс-эзофагита [1, 10–13].

В связи с формированием новой концепции об участии провоспалительных цитокинов в патогенезе неалкогольного стеатоза печени и ГЭРБ большой интерес представляет изучение ассоциации этих нозологических форм в группе пациентов с заболеваниями, сопровождающимися системным воспалительным процессом.

Цель исследования: изучение ассоциации неалкогольного стеатоза печени и ГЭРБ в группе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) без ожирения и других метаболических факторов риска.

Материал и методы

Исследование являлось поперечным одномоментным. В исследовании участвовали 58 больных (27 мужчин и 31 женщина) с диагнозом ВЗК, подтвержденным в соответствии с критериями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона [14, 15], состоящих в Новосибирском регистре хронических воспалительных заболеваний кишечника. У всех больных оценивалось наличие стеатоза печени по данным ультразвукового исследования в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени [14]. Медиана ИМТ больных составляла 20,8 [18,1–23,2] кг/м^2, медиана возраста — 32,5 [23,5–40,5] года.

У всех пациентов проводился подсчет неинвазивных индексов фиброза по формулам APRI и fib-4 для оценки наличия выраженного фиброза печени [16–18].

В связи с тем что целью данного исследования была оценка независимой ассоциации между стеатозом печени и синдромом гастроэзофагеального рефлюкса, в исследование не включались больные с ожирением, диабетом и предиабетом, а также артериальной гипертензией. В исследование не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, больные с холестатическими и аутоиммунными заболеваниями печени, вирусными гепатитами. Наличие синдрома гастроэзофагеального рефлюкса оценивалось на основании данных опроса и анкетирования с применением опросника GERD-Q (GastroEsophageal Reflux Disease — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Questionnaire — опросник) и результатов эндоскопического исследования [19].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0, Rstudio (version 0.99.879 — © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844–448–121, info@rstudio.com). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность. Ассоциация двух качественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ), а также критерия Пирсона. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди 58 больных, включенных в исследование, ГЭРБ была выявлена у 22 (37,9%) человек, из них у 20 человек — неэрозивная форма. Стеатоз печени был выявлен у 15 (25,8%) больных. Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков выраженного фиброза печени по данным непрямых сывороточных маркеров fib-4 и APRI, однако у больных с ГЭРБ по сравнению с больными без ГЭРБ отмечался более высокий уровень аспартатаминотрансферазы (18,0 [5,0–50,0] против 8,0 [4,0–26,0] ЕД/л соответственно, p=0,003), а также более высокие значения неинвазивного индекса фиброза печени APRI (0,1 [0,0–0,6] против 0,0 [0–0,08] соответственно, p=0,02).

Наличие синдрома гастроэзофагеального рефлюкса было ассоциировано с наличием неалкогольного стеатоза печени в изучаемой группе больных (ОШ 5,17, 95% ДИ

1,46–18,28). Между группами пациентов с неалкогольным стеатозом печени и без неалкогольного стеатоза печени отсутствовали статистически значимые различия в ИМТ (21,05 кг/м^2 против 20,04 кг/м^2 соответственно, p=0,419).

Отсутствовала статистически значимая ассоциация неалкогольного стеатоза печени с применением системных глюкокортикостероидов в анамнезе (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,3–4,05), наличием эпизодов снижения массы тела в анамнезе (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,11–2,11). Назначение глюкокортикостероидов в анамнезе было ассоциировано с меньшим риском наличия синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,23–0,93). Последнее может быть косвенным свидетельством того, что у части больных с диагностированным гастроэзофагеальным рефлюксом фактически имелось поражение пищевода, обусловленное болезнью Крона, а не истинная ГЭРБ. В пользу данного предположения говорит то, что у больных язвенным колитом отсутствовала статистически значимая ассоциация между синдромом гастроэзофагеального рефлюкса и применением глюкокортикостероидов в анамнезе (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,13–2,62).

Поскольку метаболические факторы риска, такие как ожирение и нарушения углеводного обмена, отсутствовали в исследуемой группе, можно предположить связь неалкогольного стеатоза печени с системным воспалительным процессом у этой категории больных. Возможность такой взаимосвязи активно обсуждается в последние годы [1].

С этой точки зрения интересной выглядит клинически выраженная ассоциация между неалкогольным стеатозом печени и ГЭРБ у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В данном исследовании риск ГЭРБ у пациентов с неалкогольным стеатозом печени был существенно выше аналогичного показателя, продемонстрированного в других исследованиях, которые выполнялись с участием больных без системных воспалительных заболеваний [1, 4]. Этот факт может быть связан с небольшим объемом выборки, однако он может косвенно подтверждать гипотезу о существенном вкладе «цитокинового шторма» в патогенез как неалкогольного стеатоза печени, так и ГЭРБ. В связи с этим в перспективе большой интерес будут представлять исследования, оценивающие влияние антицитокиновой терапии на течение ГЭРБ. В данном исследовании такое влияние не изучалось, поскольку количество больных, получавших такие препараты, было небольшим.

Заключение

Таким образом, нами показано, что у больных воспалительными заболеваниями кишечника неалкогольный стеатоз печени ассоциирован с наличием ГЭРБ независимо от ИМТ, наличия нарушений углеводного обмена, а также эпизодов снижения массы тела в анамнезе. В группе больных воспалительными заболеваниями кишечника без метаболических факторов риска отсутствует ассоциация стеатоза печени с применением глюкокортикостероидов и со снижением массы тела в анамнезе.

Литература

1. Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. и др. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современное состояние проблемы. Сибирское медицинское образование. 2019;(3):5–9. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-5-9.
2. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;10(170):57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
3. 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 2019. Eur J Clin Invest. 2019;49(9):e13158. DOI: 10.1111/eci.13158.
4. Tan J.J., Li L., Huang X. et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMJ Open. 2020;10(12): e038450. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038450.
5. Wijarnpreecha K., Panjawatanan 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.
6. Min Y.W., KimY., 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.
7. Yang H.J., Chang Y., Park S.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of reflux esophagitis. Dig Dis Sci. 2017;62(12):3605–3613. DOI: 10.1007/s10620-017-4805-6.
8. Bang K.B., Shin J.E., Shin H.D. et al. Non-obese non-alcoholic fatty liver disease is associted with erosive esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(6):241. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)31184-3.
9. 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.
10. Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(5):571–581. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
11. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(8):1443–1451. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
12. Picos A., Vulturar R., Picos A. et al. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. Exp Ther Med. 2020;20(4):3394–3398. DOI: 10.3892/etm.2020.9030.
13. Niederreiter L., Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. Liver Research. 2018;2(1):14–20. DOI: 10.1016/j.livres.2018.03.003.
14. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология, 2017;1:6–30.
15. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология, 2017;2:7–29.
16. Castéra L., Vergniol J., Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343–350. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
17. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46:32–36. DOI: 10.1002/hep.21669.
18. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С. и др. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2016;88(12):62–68. DOI. 10.17116/terarkh2016881262–68.
19. Jones R., Junghard O., Dent J. et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(10):1030–1038. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.

References

1. Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. et. al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Current state of problem. Sibirskoe medicinskoe obrazovanie. 2019;(3):5–9 (in Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2019-3-5-9.

2. Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevec T.S. NAFLD: comorbid and associated diseases. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2019;10(170):57–65 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
3. 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 2019. Eur J Clin Invest. 2019;49(9):e13158. DOI: 10.1111/eci.13158.
4. Tan J.J., Li L., Huang X. et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMJ Open. 2020;10(12):e038450. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038450.
5. Wijarnpreecha K., Panjawatanan 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.
6. Min Y.W., KimY., 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.
7. Yang H.J., Chang Y., Park S.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of reflux esophagitis. Dig Dis Sci. 2017;62(12):3605–3613. DOI: 10.1007/s10620-017-4805-6.
8. Bang K.B., Shin J.E., Shin H.D. et al. Non-obese non-alcoholic fatty liver disease is associted with erosive esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(6):241. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)31184-3.
9. 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.
10. Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(5):571–581. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
11. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(8):1443–1451. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
12. Picos A., Vulturar R., Picos A. et al. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. Exp Ther Med. 2020;20(4):3394–3398. DOI: 10.3892/etm.2020.9030.
13. Niederreiter L., Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. Liver Research. 2018;2(1):14–20. DOI: 10.1016/j.livres.2018.03.003.
14. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Halif I.L. et al. Ulcerative colitis clinical practice guidlines of Russian gastroenterologists' association and Association of coloproctologists of Russia. Koloproktologija. 2017;1:6–30 (in Russ.).
15. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Halif I.L. et al. Crohn disease clinical practice guidlines of Russian gastroenterologists' association and Association of coloproctologists of Russia, Koloproktologija. 2017;2:7–29 (in Russ.).
16. Castéra L., Vergniol J., Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343–350. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
17. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46:32–36. DOI: 10.1002/hep.21669.
18. Livzan M.A., Ahmedov V.A., Krolevec T.S. et al. The informative value of foninvasive liver fibrosis markers in NAFLD patients. Terapevticheskij arhiv. 2016;88(12):62–68 (in Russ.). DOI. 10.17116/terarkh2016881262–68.
19. Jones R., Junghard O., Dent J. et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(10):1030–1038. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Краснер Яков Аркадьевич — *к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 620091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52; ORCID iD 0000-0003-0091-2299.*
Осипенко Мария Федоровна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 620091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.*
Бикбулатова Елена Александровна — *к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 620091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52; ORCID iD 0000-0001-7912-0758.*
Холин Сергей Иванович — *к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 620091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52; ORCID iD 0000-0002-3016-2217.*
Контактная информация: *Краснер Яков Аркадьевич, e-mail: yakov.krasner@yandex.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *12.07.2021.*
Поступила **после рецензирования** *04.08.2021.*
Принята в печать *27.08.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yakov A. Krasner — *C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Ave, Novosibirsk, 620091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0091-2299.*
Maria F. Osipenko — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Ave, Novosibirsk, 620091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.*
Elena A. Bikbulatova — *C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Ave, Novosibirsk, 620091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7912-0758.*
Sergei I. Kholin — *C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Ave, Novosibirsk, 620091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3016-2217.*

Contact information: *Yakov A. Krasner, e-mail: yakov.krasner@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 *12.07.2021.*
Revised *04.08.2021.*
Accepted *27.08.2021.*