

# ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Ю.В. Иванов<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, В.Р. Станкевич<sup>1</sup>, В.И. Шаробаро<sup>2</sup>, Е.А. Величко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Развитие желчнокаменной болезни после бариатрической операции представляет значимую и актуальную проблему. Изучено профилактическое воздействие препаратов урсодезоксихолевой кислоты на развитие холелитиаза после гастрощунтирования и продольной резекции желудка. **Цель исследования** — оценить эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в профилактике холелитиаза у пациентов после бариатрических операций. **Методы.** Проанализированы результаты наблюдения 128 пациентов в течение года после выполнения бариатрических операций. У 68 больных профилактика развития желчнокаменной болезни не проводилась; 60 пациентов принимали препараты урсодезоксихолевой кислоты по 500 мг внутрь. **Результаты.** Холелитиаз развился у 17 (25%) больных, не принимавших препараты урсодезоксихолевой кислоты, из них 10 (14,7%) выполнена холецистэктомия. Среди пациентов, которые принимали препараты урсодезоксихолевой кислоты, конкременты в желчном пузыре обнаружены в 7 (11,6%) случаях, а оперативное лечение потребовалось только 1 (1,7%) больному. **Заключение.** Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты в течение первого года после бариатрической операции в количестве 500 мг/сут значительно снижает вероятность развития холелитиаза *de novo*. Медикаментозную профилактику желчнокаменной болезни необходимо включить в стандарт ведения пациентов бариатрического профиля.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь; холелитиаз; холецистит; урсодезоксихолевая кислота; бариатрическая хирургия; холецистэктомия; гастрощунтирование; продольная резекция желудка.

**Для цитирования:** Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Шаробаро В.И., Величко Е.А. Профилактика развития желчнокаменной болезни после бариатрических операций препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Клиническая практика*. 2021;12(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71457>

Поступила 05.05.2021

Принята 17.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Глобальная эпидемия ожирения в XXI веке стала серьезным вызовом для здравоохранения. В развитых странах до 30% взрослого населения страдают этой болезнью. Единственным методом лечения морбидного ожирения, дающим надежный и долговременный результат, является бариатрическая хирургия [1]. Однако существуют и неблагоприятные последствия хирургической коррекции лишнего веса. Отмечено, что после бариатрических операций у 15–30% пациентов развивается холелитиаз *de novo*. Риск холецистэктомии в ближайшие 5 лет после операции со-

ставляет до 10% [2], при этом в 30–50% случаев желчный пузырь удаляется по срочным и экстренным показаниям. Холецистэктомия у пациентов после гастрощунтирования сопровождается в два раза большим количеством послеоперационных осложнений и в четыре раза большим числом повторных операций, чем у пациентов с ожирением до бариатрических вмешательств [3]. В случае развития холедохолитиаза после гастрощунтирования выполнение эндоскопической ретроградной литоэкстракции потребует в большинстве ситуаций предварительного наружного стомирования отключенной части желудка открытым или лапа-

## URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE PREVENTION OF DISEASE AFTER BARIATRIC SURGERY

Yu.V. Ivanov<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, V.R. Stankevich<sup>1</sup>, V.I. Sharobaro<sup>2</sup>, E.A. Velichko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

**Background:** The development of gallstone disease (GSD) after bariatric surgery is a significant and actual problem. The prophylactic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) preparations on the occurrence of cholelithiasis after gastric bypass and longitudinal gastrectomy has been studied. **Aim:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the prevention of cholelithiasis in patients after bariatric surgery. **Methods:** The results of follow-up for a year for 128 patients after bariatric surgery were analyzed. In 68 patients, prophylaxis of the development of gallstone disease was not carried out. 60 patients took UDCA 500 mg orally. **Results:** Cholelithiasis developed in 17 (25%) patients who did not receive prophylaxis of cholelithiasis. Of these, 10 (14.7%) underwent cholecystectomy. Among patients who took UDCA drugs, stones in the gallbladder were found in 7 (11.6%), and only one patient (1.7%) required surgical treatment. **Conclusion:** Taking UDCA drugs during the first year after bariatric surgery in the amount of 500 mg per day significantly reduces the likelihood of developing de novo cholelithiasis. Medical prophylaxis of gallstone disease should be included in the standard of management of bariatric patients.

**Keywords:** gallstone disease; cholelithiasis; cholecystitis; ursodeoxycholic acid; bariatric surgery; cholecystectomy; gastric bypass; longitudinal gastrectomy.

**For citation:** Ivanov YuV, Smirnov AV, Stankevich VR, Sharobaro VI, Velichko EA. Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Disease After Bariatric Surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71457>

Submitted 05.05.2021

Revised 17.06.2021

Published 30.06.2021

роскопическим доступом, что связано с дополнительными рисками осложнений [1].

В связи с высокими рисками развития желчнокаменной болезни и трудностями ее хирургического лечения после предшествующих бариатрических операций некоторые авторы говорят о необходимости выполнения симультанной холецистэктомии всем больным с профилактической целью, даже при отсутствии конкрементов в желчном пузыре [4]. Однако риски такого расширения объема, по всей вероятности, превышают пользу, а потому неоправданны.

В последнее время получила распространение медикаментозная профилактика развития желчнокаменной болезни после бариатрических операций препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Представляем собственный опыт решения данной проблемы.

**Цель исследования** — оценить эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в профилактике холелитиаза у пациентов после бариатрических операций.

### МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, генеральный директор д.м.н. А.В. Троицкий).

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 128 пациентов с морбидным ожирением, которым с июня 2011 по апрель 2020 г. было выполнено бариатрическое вмешательство лапароскопическим доступом. В ходе комплексного предоперационного обследования у всех обследованных больных не выявлено каких-либо признаков желчнокаменной болезни. Выделено 2 группы пациентов: (1) пациенты ( $n=68$ ), не принимавшие препараты урсодезоксихолевой кислоты после бариатрической операции; (2) пациенты ( $n=60$ ), которым были назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты (в дозе 500 мг/сут внутрь) начиная с 14-х сут после бариатрической операции.

Таблица 1 / Table 1

Основные характеристики пациентов /  
Characteristics of the patients

| Характеристики пациентов                          | Тип операции   |                | p    |
|---|----------------|----------------|------|
|   | Группа 1, n=68 | Группа 2, n=60 |      |
| Возраст, лет                                      | 45 [36; 53]    | 46 [38; 54,5]  | 0,79 |
| Пол:  |                |                |      |
| • муж.  | 32             | 23             | 1    |
| • жен.  | 36             | 27             | 1    |
| Индекс массы тела                                 | 44 [41; 52]    | 46 [41; 56]    | 0,26 |
| Сахарный диабет                                   | 36             | 32             | 0,45 |
| Гастрошунтирование                                | 39             | 34             | 1    |
| Продольная резекция желудка                       | 29             | 26             | 1    |
| Послеоперационные осложнения, Clavien–Dindo, IIIb | 1 (1,5%)       | 1 (1,6%)       | -    |
| Послеоперационные осложнения, Clavien–Dindo, I–II | 2 (3%)         | 1 (1,6%)       | -    |

Характеристики пациентов отражены в табл. 1. Группы не отличались по демографическим параметрам, индексу массы тела и спектру выполненных бариатрических операций. Количество послеоперационных осложнений было минимальным.

Все пациенты в соответствии с принятым в клинике бариатрическим протоколом были комплексно обследованы через 1; 3; 6 и 12 мес. Наличие холелитиаза устанавливали по данным ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Различия между количественными характеристиками определяли с помощью критерия Манна–

Уитни. Сравнение качественных характеристик проводили при помощи метода  $\chi^2$  (хи-квадрат). Полученные различия были признаны статистически достоверными при двухстороннем  $p < 0,05$  (95% точности).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительные характеристики наблюдаемых групп пациентов представлены в табл. 2.

У пациентов, принимавших урсодезоксихолевую кислоту, мы не отметили каких-либо побочных реакций на препарат.

Потеря веса в обеих группах была сопоставима, медиана снижения индекса массы тела составляла 14,23 и 14,16 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

В течение года наблюдения у 24 (18,75%) пациентов при ультразвуковом исследовании выявлена

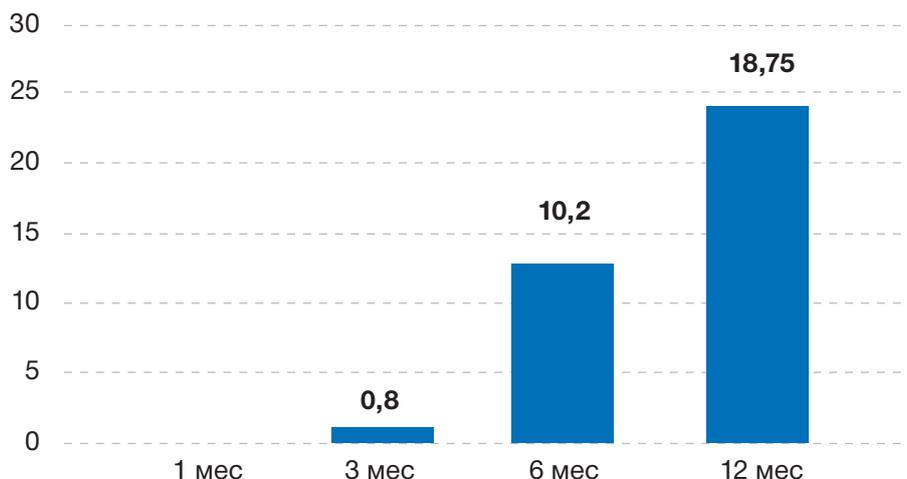
Таблица 2 / Table 2

Развитие желчнокаменной болезни у пациентов после бариатрических операций /  
Cholelithiasis in patients after bariatric surgery

| Характеристики пациентов                            | Тип операции   |                | p      |
|---|----------------|----------------|--------|
|   | Группа 1, n=68 | Группа 2, n=60 |        |
| Гастрошунтирование                                  | 39             | 34             | 1      |
| Продольная резекция желудка                         | 29             | 26             | 1      |
| Разница индекса массы тела через 12 мес             | 14,23 [12; 18] | 14,16 [11; 17] | -      |
| Развилась желчнокаменная болезнь                    | 17 (25%)       | 7 (11,6%)      | 0,0538 |
| Холедохолитиаз                                      | 0              | 0              |        |
| Плановая лапароскопическая холецистэктомия          | 8              | 1              | 0,0258 |
| Лапароскопическая холецистэктомия в срочном порядке | 2              | 0              | 0,498  |

**Рис. 1.** Число больных желчнокаменной болезнью после бариатрической операции, %.

**Fig. 1.** The number of patients with cholelithiasis after bariatric surgery, %.



картина желчнокаменной болезни с наличием конкрементов в желчном пузыре, причем через 3 мес после операции желчнокаменная болезнь установлена лишь у 1 пациента, через 6 мес — у 13, через 12 мес — у 24 (рис. 1).

Конкременты в желчном пузыре выявлены у 17 пациентов, не получавших препараты урсодезоксихолевой кислоты, и у 7 больных, которые их получали. При полном отсутствии симптомов (7 пациентов в 1-й группе и 6 во 2-й группе) мы не рекомендовали выполнять холецистэктомию, отложив решение о ее необходимости на период после полной стабилизации веса (через 1,5–2 года). Однако при наличии симптомов и в связи с риском осложненного течения заболевания все пациенты были прооперированы. Плановая лапароскопическая холецистэктомия выполнена 8 пациентам, которые не принимали урсодезоксихолевую кислоту, и одного 1 больному, который ее принимал. Двое больных 1-й группы прооперированы в срочном порядке в связи с эпизодом печеночной колики, потребовавшим госпитализации, при этом интраоперационно картины острого холецистита не было. Все холецистэктомии прошли без интраоперационных и послеоперационных осложнений, пациенты были выписаны на 2–3-е сут. Случаев холедохолиаза или патологических изменений терминального отдела общего желчного протока или большого дуоденального сосочка у данной категории больных не отмечено.

Получены статистически погранично значимые различия в частоте развития желчнокаменной болезни ( $p=0,0538$ ), однако в частоте выполненных холецистэктомий различия достоверны.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Образование конкрементов в желчном пузыре — процесс, зависящий от множества факторов. Ведущим механизмом развития холелитиаза у пациентов после бариатрических операций является выход холестерина из тканевых депо при быстрой потере веса и его повышенная секреция вместе с желчью [5]. Урсодезоксихолевая кислота вызывает снижение синтеза холестерина в печени и уменьшает его секрецию в желчь, кроме того, она препятствует кишечной абсорбции холестерина.

Первое рандомизированное исследование, показавшее значительный профилактический эффект урсодезоксихолевой кислоты на развитие желчнокаменной болезни у бариатрических пациентов, опубликовано еще в 1995 г. [6], однако до сих пор медикаментозная профилактика холелитиаза не закреплена в стандартах ведения больных после хирургической коррекции веса.

Все больше бариатрических хирургов отдает предпочтение медикаментозной профилактике развития калькулезного холецистита после хирургической коррекции веса. Нами проведен литературный поиск в сети MEDLINE: поисковый запрос — bariatric surgery AND ursodeoxycholic acid. Найдено 12 исследований применения урсодезоксихолевой кислоты после бариатрических операций [6–18]. Во всех работах было показано снижение частоты возникновения конкрементов в желчном пузыре при использовании профилактических дозировок препарата (табл. 3).

Альтернативная стратегия профилактики — симультанная холецистэктомия — применяется в настоящее время редко. Доказано, что расши-

Исследования, посвященные профилактическому применению урсодезоксихолевой кислоты /  
Studies on the prophylactic use of ursodeoxycholic acid

| №  | Автор, год          | Частота развития холелитиаза после бариатрической операции |                       |
|----|---------------------|--|-----------------------|
|    |                     | Урсодезоксихолевая кислота, %                              | Наблюдение/плацебо, % |
| 1  | Sakran, 2020 [7]    | 23,9   | 45,7                  |
| 2  | Pizza, 2020 [8]     | 4,2  | 25,2                  |
| 3  | Vural, 2020 [9]     | 10   | 33                    |
| 4  | Şen, 2020 [10]      | 10,5   | 37,5                  |
| 5  | Talha, 2019 [11]    | 6,5  | 22                    |
| 6  | Machado, 2019 [12]  | 1,4  | 26                    |
| 7  | Coupaye, 2017 [13]  | 10,4   | 22,6                  |
| 8  | Abdallah, 2016 [14] | 0  | 5                     |
| 9  | Adams, 2015 [15]    | 14,3   | 44,8                  |
| 10 | Miller, 2003 [16]   | 9,2  | 28, 9                 |
| 11 | Sugerman, 1995 [17] | 6,8  | 32,1                  |
| 12 | Williams, 1993 [6]  | 18,2   | 26,2                  |

рение объема операции за счет удаления желчного пузыря может привести к небольшому, но значимому росту числа осложнений. В систематическом обзоре I.P. Doulamis и соавт. [19] (2019), включившим в анализ 13 765 пациентов, частота несостоятельности анастомоза после симультанной холецистэктомии и гастрошунтирования составила 8,7%, тогда как только после гастрошунтирования — 2,5%.

Медикаментозная профилактика не сопровождается какими-либо серьезными побочными эффектами. В проведенных исследованиях ни один из пациентов не выбыл из наблюдения по причине развития неблагоприятных реакций. Таким образом, применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты безопасно и весьма эффективно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты соотносятся с литературными данными и позволяют утверждать, что прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты в течение первого года после бариатрической операции в дозе 500 мг/сут значительно снижает вероятность развития холелитиаза *de novo*.

Медикаментозную профилактику желчнокаменной болезни необходимо включить в стандарт ведения пациентов бариатрического профиля.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Иванов Ю.В., Смирнов А.В. — концепция исследования, написание текста рукописи; Станкевич В.Р., Шаробаро В.И., Величко Е.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Ivanov Yu.V., Smirnov A.V. — research concept, writing the text of the manuscript; Stankevich V.R., Sharobaro V.I., Velichko E.A. — obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article.

The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Панченков Д.Н., и др. Симультанные операции в бариатрической хирургии // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 4. С. 55–63. [Smirnov AV, Stankevich VR, Panchenkov DN, et al. Simultaneous operations in bariatric surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(4):55–63. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract58047
- Altieri MS, Yang J, Nie L, et al. Incidence of cholecystectomy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):992–996. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.028
- Wanjura V, Szabo E, Österberg J, et al. Morbidity of cholecystectomy and gastric bypass in a national database. *Br J Surg*. 2018;105(1):121–127. doi: 10.1002/bjs.10666
- Amstutz S, Michel JM, Kopp S, Egger B. Potential benefits of prophylactic cholecystectomy in patients undergoing bariatric bypass surgery. *Obes Surg*. 2015;25(11):2054–2060. doi: 10.1007/s11695-015-1650-6
- Festi D, Villanova N, Colecchia A. Risk factors for gallstone formation during weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):613. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.010
- Williams C, Gowan R, Perey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 1993;3(3):257–259. doi: 10.1381/096089293765559278
- Sakran N, Dar R, Assalia A, et al. The use of Ursolit for gallstone prophylaxis following bariatric surgery: a randomized-controlled trial. *Updates Surg*. 2020;72(4):1125–1133. doi: 10.1007/s13304-020-00850-2
- Pizza F, D'Antonio D, Lucido FS, et al. The role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in cholelithiasis management after one anastomosis gastric bypass (OAGB) for morbid obesity: results of a monocentric randomized controlled trial. *Obes Surg*. 2020;30(11):4315–4324. doi: 10.1007/s11695-020-04801-z

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Смирнов Александр Вячеславович**, к.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: alvsmirnov@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 5619-1151;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Соавторы:

**Иванов Юрий Викторович**, д.м.н., профессор;  
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

**Станкевич Владимир Романович**;

e-mail: v-stankevich@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>

**Шаробаро Валентин Ильич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

**Величко Евгений Александрович**, к.м.н.;  
e-mail: velichko\_eugen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9817-2850;  
ORCID: <https://orsid.org/0000-0002-0297-8155>

9. Vural A, Goksu K, Kahraman AN, et al. Increased gallstone formation after sleeve gastrectomy and the preventive role of ursodeoxycholic acid. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(1):33–38.

10. Şen O, Türkçapar AG, Yerdel MA. Cholelithiasis after sleeve gastrectomy and effectiveness of ursodeoxycholic acid treatment. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(11):1150–1152. doi: 10.1089/lap.2020.0077

11. Talha A, Abdelbaki T, Farouk A, et al. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34(12):5331–5337. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7

12. Machado FH, Castro Filho HF, Babadopulos RF, et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass1. *Acta Cir Bras*. 2019;34(1):e20190010000009. doi: 10.1590/s0102-865020190010000009

13. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, et al. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):681–685. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.022

14. Abdallah E, Emile SH, Elfeki H, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x

15. Adams LB, Chang C, Pope J, et al. Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2016;26(5):990–994. doi: 10.1007/s11695-015-1858-5

16. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):697–702. doi: 10.1097/01.sla.0000094305.77843.cf

17. Sugerma HJ, Brewer WH, Shiffman ML, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995;169(1):91–96; discussion 96–97. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9

18. Della Penna A, Lange J, Hilbert J, et al. Ursodeoxycholic acid for 6 months after bariatric surgery is impacting gallstone associated morbidity in patients with preoperative asymptomatic gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216–1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0

19. Doulamis IP, Michalopoulos G, Boikou V, et al. Concomitant cholecystectomy during bariatric surgery: The jury is still out. *Am J Surg*. 2019;218(2):401–410. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.0061

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Alexander V. Smirnov**, MD, Cand. Sci (Med.);  
address: 28, Orechovy boulevard, Moscow,  
115682, Russia; e-mail: alvsmirnov@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 5619-1151;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Co-authors:

**Yuri V. Ivanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

**Vladimir R. Stankevich**;

e-mail: v-stankevich@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>

**Valentin I. Sharobaro**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

**Eugen A. Velichko**, MD, Cand. Sci (Med.);  
e-mail: velichko\_eugen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9817-2850;  
ORCID: <https://orsid.org/0000-0002-0297-8155>