

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СТАТЬЯ

Открытый доступ

Патогенетический подход к лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и их сочетания: результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы «КОМФОРТ»

В.Т. Ивашкин (Vladimir T. Ivashkin)¹, Е.А. Полуэктова (Elena A. Poluektova)¹, А.Б. Глазунов (Alexey B. Glazunov)^{2*}, М.А. Путиловский (Mikhail A. Putilovskiy)² и О.И. Эпштейн (Oleg I. Epstein)³

Тезисы

Обоснование. Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности нового комплексного препарата, в состав которого входят антитела к белку S-100, фактору некроза опухоли α и к гистамину в релиз-активной форме, при его применении в амбулаторных условиях у пациентов с функциональной диспепсией (ФД), синдромом раздраженного кишечника (СРК) и «синдромом перекреста» ФД и СРК.

Методы. Предметом изучения в настоящей наблюдательной неинтервенционной ретроспективной программе явились данные 14 362 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом ФД, СРК или их сочетанием, наблюдавшихся у гастроэнтерологов в период с 1 ноября 2017 г. по 30 марта 2018 г. и получавших препарат Колофорт по 2 таблетки 2 раза в сутки в качестве монотерапии в течение 12 недель. Для оценки наличия и степени тяжести симптомов функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) применяли опросник «7 на 7», разработанный рабочей группой Российской гастроэнтерологической ассоциации. Оцениваемые параметры включали долю пациентов, достигших уменьшения общего показателя опросника на $\geq 50\%$; долю пациентов, у которых уменьшилась категория тяжести состояния; долю пациентов, перешедших в категории тяжести «здоров» и «пограничное расстройство»; а также изменение количества баллов в разделах 1–7.

Результаты. Окончательный анализ эффективности включал данные 9254 пациентов. Снижение общего показателя опросника «7 на 7» на $\geq 50\%$ было отмечено у 80,45% пациентов с ФД, 79,02% пациентов с СРК и 83% участников с их сочетанием. Уменьшение категории тяжести состояния по окончании терапии отмечалось в 93,35% случаев у пациентов с ФД, в 93,80% случаев – у пациентов с СРК и в 96,17% случаев – у пациентов с сочетанием СРК и ФД. Всего было зарегистрировано 94 нежелательных явления (НЯ) у 80 (0,65%) пациентов.

Заключение. Программа «КОМФОРТ» продемонстрировала положительный эффект лечения у большинства пациентов с СРК, ФД и их сочетанием в условиях повседневной клинической практики.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, «синдром перекреста» раздраженного кишечника и функциональной диспепсии, опросник «7 на 7».

*Адрес для корреспонденции: makarova@materiamedica.ru

²Департамент медицинской информации, Научно-производственная компания «Материя Медика Холдинг» ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», д. 9, 3-й Самотечный пер., 127473 Москва, Российская Федерация
Полная информация об авторах представлена в конце статьи.



Обоснование

Разнообразие клинических форм и гетерогенность патогенетических механизмов функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) осложняют диагностику и выбор эффективного метода лечения [1]. Нерациональная фармакотерапия, назначение препаратов для симптоматического лечения, применение которых не показано при ФЗ ЖКТ, приводит к полифармазии, низкой приверженности лечению и увеличению риска развития нежелательных явлений (НЯ) [2–5].

Особую сложность представляет лечение сочетания ФЗ ЖКТ [3]. Чаще всего наблюдают сочетание синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии (ФД) [6]. Для таких пациентов характерна повышенная висцеральная гиперчувствительность, большая степень тяжести симптомов со стороны ЖКТ и более низкое качество жизни по сравнению с пациентами с единичным ФЗ ЖКТ [7,8].

При ФД дисфункция органов ЖКТ зачастую сочетается с психическими нарушениями [9,10]. По данным литературы, до 90% пациентов с ФЗ ЖКТ имеют сопутствующие неврологические расстройства [11,12]. Этот нейropsychологический компонент также служит ключевой взаимосвязью в патогенезе комбинации ФД и СРК [13,14].

В развитии и прогрессировании ФЗ ЖКТ важную роль играет хроническое воспаление ЖКТ, обусловленное дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных факторов (фактора некроза опухоли α [ФНО- α]; интерлейкинов [ИЛ]-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и гистамина) [15,16].

В связи с патогенетическими механизмами, ассоциирующимися с нарушением моторной функции ЖКТ и снижением порога восприятия раздражителей, ведущим симптомом большинства ФЗ ЖКТ является боль в животе [17,18].

На сегодняшний день для лечения ФЗ ЖКТ применяют различные симптоматические препараты и средства, модифицирующие течение заболевания: спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, препараты против диареи/запора, прокинетики, пробиотики, антидепрессанты, антагонисты 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов и селективные активаторы С-2 хлоридных каналов [19–21]. Однако применение большинства этих препаратов не всегда сопровождается разрешением проблем пациента. В связи с этим в повседневной деятельности гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики сохраняется потребность в многоцелевом препарате, воздействующем на основные патогенетические механизмы ФЗ ЖКТ.

Для лечения ФЗ ЖКТ Научно-производственной компанией «Материя Медика Холдинг» (ООО «НПФ

«Материя Медика Холдинг»), Москва, Россия, был разработан и внедрен в клиническую практику препарат Колофорт, представляющий собой комбинацию релиз-активных форм (РА) антител (АТ) к белку S-100, ФНО- α и гистамину (Г) и воздействующий на механизмы патогенеза заболевания. РА АТ, входящие в состав препарата, обладают противовоспалительным, спазмолитическим и анксиолитическим эффектами [22].

Как было установлено в экспериментальных исследованиях, спазмолитический эффект комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г обусловлен релаксацией гладкой мускулатуры и снижением тонуса стенки желудка и кишечника. Противовоспалительные свойства обусловлены влиянием препарата на образование ФНО- α и ассоциированных с ним цитокинов. Исследования также подтвердили положительное влияние компонентов препарата на нервную систему и гуморальную регуляцию функций ЖКТ [22].

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность и безопасность комбинаций РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г при лечении ФЗ ЖКТ [22,23]. В то же время на сегодняшний день не существует масштабных популяционных исследований комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г в условиях амбулаторной практики у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием.

Методы

Дизайн исследования

Целью настоящей наблюдательной неинтервенционной ретроспективной программы являлась оценка эффективности и безопасности применения комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г в условиях амбулаторной практики у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием. С целью получения репрезентативной выборки в исследование были включены данные 14 362 пациентов из 67 городов Российской Федерации. Во Всероссийской наблюдательной программе «КОМФОРТ» приняли участие 473 гастроэнтеролога.

Исследование включало анализ амбулаторных карт пациентов – мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет – с диагнозом ФД, СРК или их сочетанием, установленным на основании записей в истории болезни. В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся у гастроэнтеролога в период с 1 ноября 2017 г. по 30 марта 2018 г. Обследование пациентов проводили в соответствии с рекомендациями по лечению ФД и СРК Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Критерием диагноза ФД служит наличие постоянных или периодических симптомов диспепсии, таких

как боль в верхних отделах живота, тошнота, ощущение наполнения желудка, чувство раннего насыщения, появившихся как минимум за 6 месяцев до установления диагноза, продолжающихся в течение как минимум 3 месяцев при отсутствии органической патологии, объясняющей наличие этих симптомов.

Согласно Римским критериям СРК IV пересмотра, характерными признаками этого заболевания являются боли в животе как минимум 1 раз в неделю, ассоциированные с ≥ 2 следующими симптомами: взаимосвязь с актом дефекации, изменение частоты стула или изменение формы стула. Эти критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее чем за 6 месяцев до установления диагноза.

Кроме того, в период наблюдения пациенты продолжали предшествующую медикаментозную терапию и получали в качестве исследуемого препарата комбинацию РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 12 недель в соответствии с инструкцией по применению.

Наблюдательная программа «КОМФОРТ» была одобрена Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований Российской Федерации. Наблюдательный тип исследования не предполагал проведения дополнительных методов лабораторного или инструментального обследования для включения пациентов. Из исследования были исключены пациенты с декомпенсированными соматическими заболеваниями или их нестабильным течением, с симптомами «тревоги», значимыми сопутствующими заболеваниями ЖКТ или других систем и органов, а также беременные или кормящие женщины.

Для оценки наличия и степени тяжести симптомов ФЗ ЖКТ использовали опросник «7 на 7». Этот опросник разработан Российской гастроэнтерологической ассоциацией на основании клинических симптомов, описанных в Римских критериях III пересмотра, и рекомендован к применению гастроэнтерологами в повседневной практике с целью оценки наличия и степени тяжести семи основных симптомов ФЗ ЖКТ, наблюдаемых в течение последних 7 дней [24]. Первые 4 раздела опросника «7 на 7» описывают симптомы ФД, разделы с 5-го по 7-й характеризуют симптомы СРК.

Пациенты заполняли опросник до начала лечения и через 3 месяца лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г. Тяжесть состояния пациента оценивалась по сумме баллов и ранжировалась по категориям следующим образом: 0–1 – здоров; 2–6 – пограничное расстройство; 7–12 – легкое расстройство; 13–18 – умеренно выраженное расстройство; 19–24 – выраженное расстройство; ≥ 25 – тяжелое расстройство.

Общий показатель разделов 1 и 2 позволял оценить интенсивность болей в животе; общий показатель разделов 3 и 4 свидетельствовал о выраженности симптомов раннего насыщения. Динамика баллов 5-го раздела позволяла оценить интенсивность боли, уменьшающейся после опорожнения кишечника; 6-й раздел описывал интенсивность вздутия живота, а 7-й свидетельствовал о характере стула.

Оцениваемые параметры

1. Доля пациентов, у которых произошло снижение суммы баллов согласно опроснику «7 на 7» на $\geq 50\%$ через 12 недель терапии в группах ФД, СРК и их сочетания.
2. Доля пациентов, у которых уменьшилась категория тяжести состояния согласно опроснику «7 на 7» через 12 недель терапии в группах ФД, СРК и их сочетания.
3. Доля пациентов, перешедших в категорию тяжести «здоров» и «пограничное расстройство» согласно опроснику «7 на 7», через 12 недель терапии в группах ФД, СРК и их сочетания.
4. Изменение количества баллов в разделах 1–7 согласно опроснику «7 на 7» через 12 недель терапии в группах ФД, СРК и их сочетания.

Методы статистического анализа

В связи с отсутствием групп сравнения с группой исследуемого препарата методы дедуктивного и статистического анализа не использовались. Непрерывные переменные представлены как расчетные средние величины, а категориальные переменные – как числа и доли пациентов в соответствующих категориях. Результаты пациентов с пропущенными данными не были включены в анализ.

Результаты

Характеристики пациентов

Всего в исследовании приняли участие 14 362 пациентов. Окончательный анализ эффективности включал данные 9254 пациентов. Данные 5108 участников не использовали для оценки эффективности терапии, так как у 1645 пациентов помимо ФЗ ЖКТ была диагностирована органическая патология органов ЖКТ, а у 3463 пациентов имелись пропущенные данные, которые не позволяли оценить динамику выраженности симптомов. В анализ безопасности были включены данные всех 14 362 участников.

Таблица 1. Распределение пациентов в соответствии со степенью тяжести симптомов на основании данных опросника «7 на 7» до начала лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г

Категория степени тяжести симптомов	До лечения, n (%)
Здоров	0
Пограничное расстройство	383 (4,13)
Легкое расстройство	2822 (30,60)
Умеренно выраженное расстройство	3236 (34,96)
Выраженное расстройство	1708 (18,45)
Тяжелое расстройство	1105 (11,94)

Среди пациентов, включенных в анализ эффективности, у 2404 участников диагностировали ФД, у 5909 – СРК, а у 941 участника – сочетание ФД и СРК.

Средний возраст пациентов составил 33,5±11,2 года в группе ФД, 37,8±12,7 года – в группе СРК и 36,3±11,3 года – у участников с сочетанием ФД и СРК.

Среди участников программы «КОМФОРТ» преобладали женщины (5898 участниц). Группа пациентов с ФД состояла из 1437 (59,78%) женщин и 967 (40,22%) мужчин, группа СРК – из 3849 (65,14%) женщин и 2060 (34,86%) мужчин. Группу с сочетанием ФД и СРК составили 612 (65,04%) женщин и 329 (34,96%) мужчин.

По категориям тяжести пациенты распределились следующим образом: 383 (4,13%) пациента – «пограничное расстройство» (сумма баллов 2–6), 2822 (30,60%) пациента – «легкое расстройство» (сумма баллов 7–12), 3236 (34,96%) пациентов – «умеренно выраженное расстройство» (сумма баллов 13–18), 1708 (18,45%) пациентов – «выраженное расстройство» (сумма баллов

19–24), 1105 (11,94%) пациентов – «тяжелое расстройство» (сумма баллов ≥ 25) (таблица 1).

Распределение пациентов в зависимости от категорий степени тяжести симптомов и различных типов заболевания представлено в таблице 2.

Оценка эффективности

В соответствии с данными опросника «7 на 7» через 12 недель лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г снижение числа баллов на ≥ 50% было отмечено у 80,45% пациентов с ФД, 79,02% пациентов с СРК и 83% пациентов с сочетанием ФД и СРК (таблица 3).

Уменьшение степени тяжести заболевания по окончании курса лечения было отмечено у 93,34% пациентов с ФД, 93,81% пациентов с СРК и в 96,17% случаев в группе с сочетанием ФД и СРК.

Через 12 недель лечения комплексным препаратом на основе РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г распределение пациентов в зависимости от степени выраженности симптомов было следующим: 1930 (20,85%) пациентов составили группу «здоров», 4871 (52,63%) пациент – «пограничное расстройство», 1915 (20,69%) пациентов – «легкое расстройство», 435 (4,70%) пациентов – «умеренно выраженное расстройство», 78 (0,84%) пациентов – «выраженное расстройство» и 25 (0,27%) пациентов – «тяжелое расстройство».

Распределение пациентов по категориям тяжести в группах ФД, СРК и сочетания СРК и ФД после терапии комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г представлено в таблице 5.

У 159 (6,61%) пациентов с ФД не произошло изменения выраженности симптомов; у 1 (0,04%) пациента отмечалось ухудшение состояния. У 365 (6,18%) пациентов с СРК после лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г степень выраженности

Таблица 2. Распределение по категориям в зависимости от степени тяжести симптомов у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием до начала лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г

Группа	Категория степени тяжести симптомов	Категория степени тяжести симптомов					
		здоров	пограничное расстройство	легкое расстройство	умеренно выраженное расстройство	выраженное расстройство	тяжелое расстройство
ФД N = 2404	До лечения n (%)	0 (0,0)	161 (6,69)	778 (32,36)	740 (30,78)	431 (17,92)	294 (12,22)
СРК N = 5909	До лечения n (%)	0 (0,0)	214 (3,62)	1911 (32,34)	2113 (35,75)	1036 (17,53)	635 (10,74)
Сочетание ФД и СРК N = 941	До лечения n (%)	0 (0,0)	8 (0,85)	133 (14,13)	383 (40,70)	241 (25,61)	176 (18,70)

Таблица 3. Абсолютное число пациентов с ФД, СРК и их сочетанием, достигших снижения общего показателя опросника «7 на 7» на $\geq 50\%$ через 12 недель лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г

Группа	Общее число пациентов в группе	Число пациентов, достигших снижения общего показателя опросника «7 на 7» на $\geq 50\%$, n (%)
ФД	2404	1934 (80,45)
СРК	5909	4669 (79,02)
Сочетание ФД и СРК	941	781 (83)

симптомов оставалась без изменений; у 1 (0,02 %) пациента наблюдался переход в более «тяжелую» группу. В группе пациентов с сочетанием ФД и СРК изменение выраженности симптомов отсутствовало у 36 (3,83 %) пациентов; ни один участник в этой группе не был переведен в более «тяжелую» категорию.

У 2127 (88,48 %) пациентов с ФД было отмечено изменение показателя в разделах 1 и 2, характеризующих выраженность болевого синдрома и чувства жжения в верхней средней части живота. Средний показатель разделов 1 и 2 снизился на 4,47 балла. У 2115 (87,97 %) пациентов с ФД также было отмечено снижение баллов в разделах 3 и 4, характеризующих выраженность синдрома раннего насыщения. Среднее снижение баллов в группе составило 3,5 (таблица 6, рисунок 2).

У 5017 (84,9 %) пациентов с СРК установлено уменьшение количества баллов в разделе 5, характеризующем боль в животе, уменьшающуюся после опорожнения кишечника. Среднее снижение балла в группе составило 2,41. В группе СРК также у большинства пациентов (87,31 %) отмечалось уменьшение количества баллов в разделе 6, свидетельствующее об уменьшении жалоб на вздутие живота. Среднее снижение балла в разделе 6 составило 2,07. Через 12 недель терапии

исследуемым препаратом 5123 (86,70 %) пациента отметили снижение жалоб на характер и частоту стула. Отмечалось среднее снижение на 3,12 балла в разделе 7 (см. таблицу 6, рисунок 2).

У пациентов с сочетанием СРК и ФД установлено снижение среднего балла в каждом из 7 разделов. Уменьшение выраженности боли и чувства жжения отмечалось у 774 (82,25 %) пациентов с сочетанием СРК и ФД; у этих пациентов сумма баллов разделов 1 и 2 уменьшилась в среднем на 3,35. Суммарное уменьшение количества баллов в разделах 3 и 4 (характеризуют синдром раннего насыщения) установлено у 783 (83,21 %) пациентов. Для этой категории пациентов в среднем балл уменьшился на 3,06. Уменьшение выраженности боли после опорожнения кишечника отмечали 725 (77,05 %) пациентов. Средний балл в разделе 5 уменьшился на 1,92. После 12 недель лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г у 772 (82,04 %) пациентов снизилось количество баллов в разделе 6, что свидетельствовало об уменьшении жалоб на вздутие живота. В этой группе среднее снижение баллов составило 1,84. Для 830 (88,20 %) пациентов установлено уменьшение баллов в разделе 7, характеризующем изменение консистенции и частоты стула. Среднее уменьшение баллов составило 3,17 (см. таблицу 6, рисунок 2).

Таблица 4. Распределение пациентов в соответствии со степенью тяжести симптомов на основании данных опросника «7 на 7» до начала лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г и через 12 недель лечения

Категория степени тяжести	До лечения, n (%)	Через 12 недель лечения, n (%)
Здоров	0	1930 (20,85)
Пограничное расстройство	383 (4,13)	4871 (52,63)
Легкое расстройство	2822 (30,60)	1915 (20,69)
Умеренно выраженное расстройство	3236 (34,96)	435 (4,70)
Выраженное расстройство	1708 (18,45)	78 (0,84)
Тяжелое расстройство	1105 (11,94)	25 (0,27)

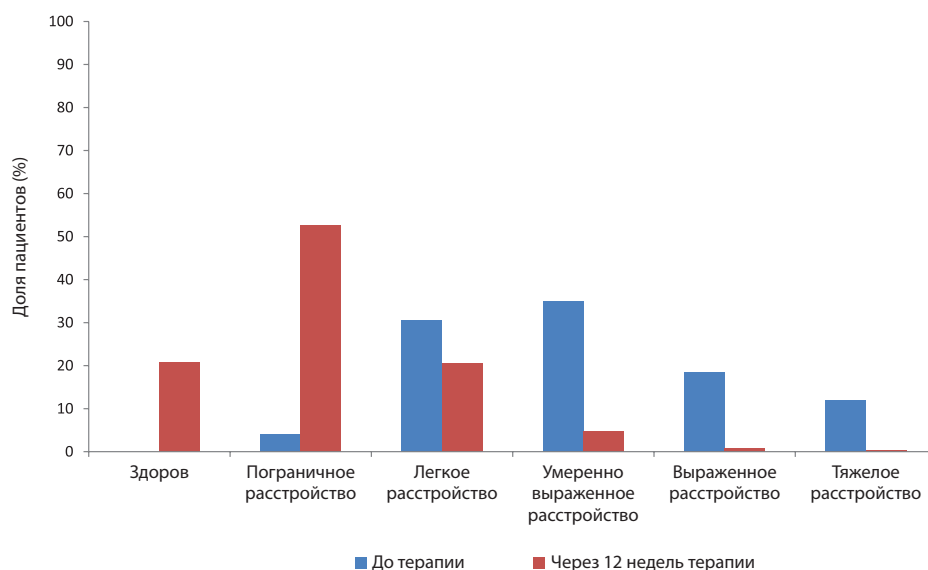


Рисунок 1. Доля пациентов с ФД, СРК и их сочетанием, распределенных по категориям тяжести согласно данным опросника «7 на 7» до начала лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г и через 12 недель лечения.

Оценка безопасности

В целом в ходе исследования было зарегистрировано 94 НЯ (таблица 7) у 80 (0,65%) пациентов, то есть < 1 случая на 100 пациентов [25]. Большинство НЯ (55 случаев, или 58,51% всех НЯ) были связаны с нарушением функций органов пищеварения. Наиболее распространенным НЯ была тошнота (22 случая), но в целом этот тип НЯ относился к категории «нечас-

тые» (0,15%, то есть < 1 случая на 100 пациентов), что, по мнению врачей, было обусловлено характером течения ФЗ ЖКТ.

Реже регистрировались НЯ со стороны нервной системы: 17 случаев, 18,09% в структуре всех выявленных НЯ, эти НЯ были отнесены к категории «нечастые» (0,11%).

Было зарегистрировано 10 НЯ, связанных с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки, 10,63%

Таблица 5. Распределение по категориям в зависимости от степени тяжести симптомов у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием до и после лечения комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г; n (%)

Группа		Категория степени тяжести симптомов					
		Здоров	Пограничное расстройство	Легкое расстройство	Умеренно выраженное расстройство	Выраженное расстройство	Тяжелое расстройство
ФД N = 2404	До лечения	0 (0,0)	161 (6,69)	778 (32,36)	740 (30,78)	431 (17,92)	294 (12,22)
	Через 12 недель лечения	537 (22,33)	1339 (55,69)	406 (16,88)	99 (4,11%)	17 (0,70)	6 (0,24)
СРК N = 5909	До лечения	0 (0,0)	214 (3,62)	1911 (32,34)	2113 (35,75)	1036 (17,53)	635 (10,74)
	Через 12 недель лечения	1237 (20,93)	3044 (51,51)	1304 (22,06)	267 (4,51)	43 (0,72)	14 (0,23)
Сочетание ФД и СРК N = 941	До лечения	0 (0,0)	8 (0,85)	133 (14,13)	383 (40,70)	241 (25,61)	176 (18,70)
	Через 12 недель лечения	156 (16,57)	488 (51,85)	205 (21,78)	69 (7,33)	18 (1,91)	5 (0,53)

Таблица 6. Средние показатели, характеризующие степень тяжести симптомов и их динамику, в разделах 1–7 у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием

Раздел	Симптом	Группы пациентов								
		ФД		Динамика степени тяжести симптомов	СРК		Динамика степени тяжести симптомов	Сочетание ФД и СРК		Динамика степени тяжести симптомов
		до лечения, n	после лечения		до лечения, n	после лечения		до лечения, n	после лечения	
1+2	Интенсивность абдоминальной боли	6,16	1,69	4,47	---	---	---	4,73	1,38	3,35
3+4	Раннее насыщение	4,67	1,52	1,92	---	---	---	10,08	3,14	3,06
5	Интенсивность боли в животе после опорожнения кишечника	---	---	---	3,37	0,96	2,41	2,76	0,84	1,92
6	Вздутие живота	---	---	---	3,11	1,04	2,07	2,77	0,93	1,84
7	Характер стула	---	---	---	4,78	1,66	3,12	4,55	1,37	3,17

в структуре НЯ, эти НЯ были отнесены к категории «редкие» (0,06 %, < 1 случая на 1000 человек).

Также регистрировались общие расстройства (4 НЯ, 4,25 % в структуре НЯ), расстройства питания и нарушения со стороны обмена веществ (2 НЯ, 2,12 % в структуре всех НЯ), психические расстройства и расстройства поведения (3 НЯ, 3,19 % в структуре всех НЯ), все классифицируемые как «редкие».

Было зарегистрировано 2 НЯ, связанных с костно-мышечной системой и соединительной тканью (2,12 % в структуре всех НЯ) и 1 НЯ – со стороны системы кровообращения (1,06 % в структуре всех НЯ).

За период исследования не было выявлено серьезных НЯ. Случаев отмены препарата не было. Также в ходе наблюдения не отмечалось случаев прекращения приема комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г.

Обсуждение

В наблюдательной программе «КОМФОРТ», проведенной в России, принимали участие 14 362 пациента. Программа была посвящена оценке эффективности и безопасности применения комбинации РА АТ к S-100,

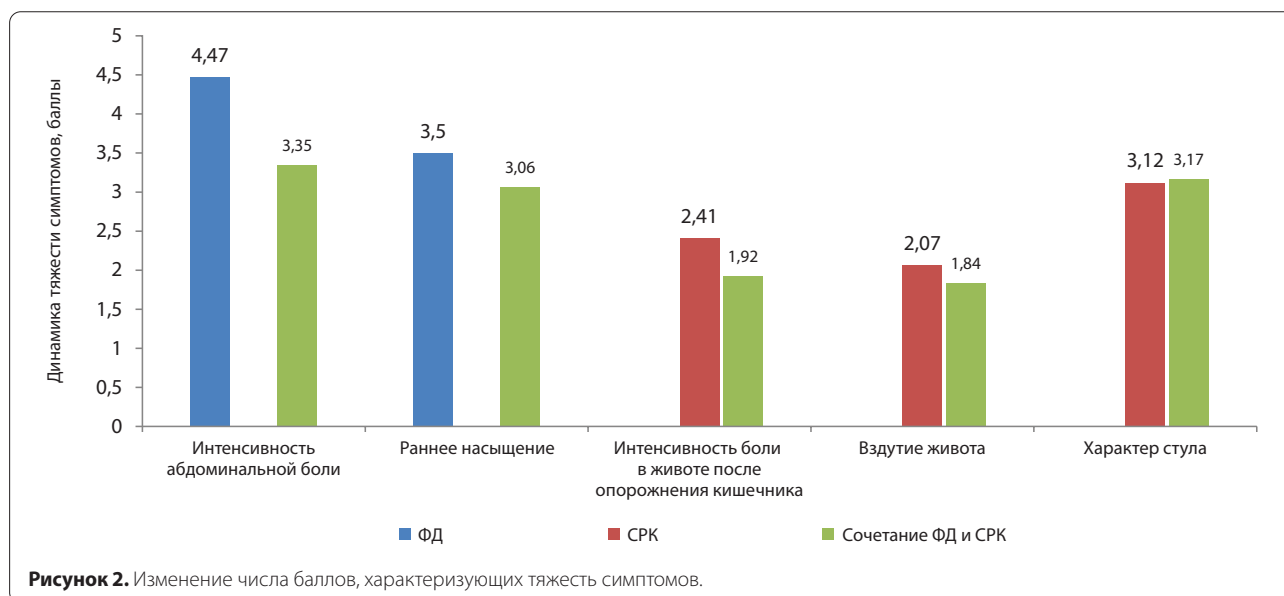


Таблица 7. Зарегистрированные нежелательные явления

Класс систем органов MedDRA	Заболевание	Количество НЯ	% всех пациентов	% всех НЯ	
	Всего НЯ	94	0,65	100,00	
	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ	80	0,55		
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Эритема	1	0,007		
	Зуд	6	0,04		
	Сыпь	1	0,007		
	Сыпь по типу крапивницы	2	0,01		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	10	0,06	10,63	
Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	8	0,05		
	Миалгия	2	0,0139		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	2	0,0139	2,12	
Заболевания нервной системы	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	2	0,0139		
	Головокружение	3	0,02		
	Нарушение вкусовых ощущений	2	0,01		
	Чувство дискомфорта в голове	1	0,007		
	Головная боль	11	0,07		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	17	0,11	18,09	
Заболевания органов пищеварения	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	15	0,10		
	Вздутие живота	2	0,01		
	Боли в животе	14	0,09		
	Боли в верхних отделах живота	1	0,007		
	Анальный зуд	1	0,007		
	Запоры	4	0,02		
	Диарея	2	0,01		
	Нарушения акта дефекации	1	0,007		
	Диспепсия	1	0,007		
	Дискомфорт в эпигастрии	3	0,0209		
	Метеоризм	1	0,007		
	Тошнота	22	0,15		
	Чувство дискомфорта в языке	3	0,02		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	55	0,38	58,51	
	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	51	0,35		
	Заболевания сердца	Ощущение сердцебиения	1	0,007	
		<i>N</i> НЯ в этой группе	1	0,007	1,06
<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе		1	0,007		
Общие расстройства	Слабость	2	0,01		
	Неэффективность препарата	1	0,007		
	Чувство беспокойства	1	0,007		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	4	0,02	4,25	
	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	3	0,02		
Психические расстройства и расстройства поведения	Возбуждение	2	0,01		
	Нарушения сна	1	0,007		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	3	0,02	3,19	
	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	2	0,01		
Нарушения метаболизма и обмена веществ	Снижение аппетита	1	0,007		
	Повышение аппетита	1	0,007		
	<i>N</i> НЯ в этой группе	2	0,01	2,12	
	<i>N</i> пациентов хотя бы с одним НЯ в этой группе	2	0,01		

АТ к ФНО- α и АТ к Г у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием.

Распределение пациентов с ФЗ ЖКТ в зависимости от пола в программе «КОМФОРТ» соответствовало аналогичным показателям популяционных исследований, проведенных в Европе и Северной Америке [26,27].

По данным литературы, у большинства пациентов с ФЗ ЖКТ выявляют симптомы со стороны органов брюшной полости легкой и средней степени тяжести [28]. Сходные тенденции также отмечались и в настоящем исследовании: большинство пациентов при включении в программу оценивали выраженность симптомов как «средней степени тяжести».

Полученные результаты демонстрируют, что комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г обладает выраженным терапевтическим эффектом, уменьшая интенсивность симптомов ФЗ ЖКТ на $\geq 50\%$ у 80% пациентов, что согласуется с данными предшествующего многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности применения комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г у пациентов с СРК [23]. Наряду с уменьшением интенсивности болей в животе в этом исследовании была продемонстрирована нормализация частоты и консистенции стула, что свидетельствовало о восстановлении моторно-эвакуационной функции ЖКТ [23].

Предыдущее исследование также показало, что комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г представляет собой эффективный вариант лечения пациентов с сочетанием ФД и СРК: через 12 недель лечения было отмечено уменьшение частоты вздутия живота и тошноты в 1,5 и 3 раза по сравнению с плацебо [23].

В работе F. Chen было показано, что наличие сопутствующих синдромов ФЗ ЖКТ ухудшает прогноз заболевания [29]. Долгосрочное проспективное наблюдение пациентов с сочетанием ФД и СРК продемонстрировало, что только 12% из них достигли стойкой ремиссии [30]. Терапия комбинацией РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г сопровождалась более выраженным увеличением числа пациентов в категориях «здоров» и «пограничное расстройство». Доля пациентов, относящихся к категории тяжести «здоров», составила 22,33% (537) в группе ФД; 20,93% (1237) в группе СРК и 16,57% (156) в группе пациентов с сочетанием ФД и СРК. Когорта пациентов «пограничное расстройство» включала 1339 (55,69%) пациентов с ФД, 3044 (51,51%) пациентов с СРК и 488 (51,85%) пациентов с их сочетанием (см. таблицу 5).

Таким образом, доля пациентов с отсутствием клинических проявлений ФЗ ЖКТ составила 77% в груп-

пе ФД, 71% в группе СРК и 68% в группе с сочетанием ФД и СРК. Наши результаты расходятся с данными систематического обзора 22 исследований, посвященных оценке эффективности 12 спазмолитиков для уменьшения выраженности симптомов СРК у 1778 пациентов, показавшего стойкое сохранение симптоматики после курса лечения у 39% [31].

Наблюдательная программа «КОМФОРТ» показала положительный эффект комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г у большинства пациентов с сочетанием ФД и СРК: в 83% случаев было отмечено снижение общего показателя опросника «7 на 7» на $\geq 50\%$. Эти результаты подтверждают ранее полученные данные, свидетельствующие о корректирующем эффекте комбинации РА АТ к S-100, АТ к ФНО- α и АТ к Г в отношении проявлений висцеральной чувствительности и ноцицептивной дисфункции [23].

Опросник «7 на 7», используемый в качестве инструмента для оценки степени выраженности симптомов ФД, удобен для докторов, а его заполнение не отнимает много времени у пациентов [24]. По опыту практических врачей подробный опрос пациента с ФЗ ЖКТ не может занимать меньше 45–60 минут [32]. Опросник «7 на 7», применявшийся в этой наблюдательной программе, способен значительно минимизировать время, затрачиваемое врачом, в условиях дефицита времени, отведенного на прием пациента.

Сходные международные шкалы зачастую сложны для понимания, опросники требуют большого объема времени для заполнения и содержат избыточную терминологию [33,34].

Опросник «7 на 7» удовлетворяет требованиям Европейского агентства по контролю за лекарственными препаратами (European Medical Agency), которое рекомендует проводить отдельный мониторинг частоты стула, его консистенции, степени выраженности болей в животе и вздутия живота [35].

Ограничения

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения, которые необходимо принимать во внимание. Во-первых, наблюдательный характер программы не подразумевает наличия группы сравнения. Однако ценность настоящего исследования состоит в максимальном приближении к условиям реальной клинической практики и возможности получения дополнительных данных об эффективности препарата при различных ФЗ ЖКТ, включая их комбинации.

Во-вторых, программа «КОМФОРТ» не предполагала разделения пациентов с СРК на подкатегории этого синдрома.

Кроме того, невозможность включить данные 5108 пациентов также является ограничением настоящего исследования. В то же время мы считаем необходимым подчеркнуть, что при заполнении могли возникнуть некоторые трудности, что выражалось в виде неполностью заполненных анкет у 3463 пациентов. Как отмечалось ранее, данные 1645 участников с сопутствующими органическими заболеваниями ЖКТ не были включены в анализ эффективности, поскольку сочетание этих нозологий могло быть обусловлено некорректным проведением дифференциальной диагностики. Более того, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра эти случаи необходимо рассматривать как вторичные диспепсические расстройства, что противоречит критериям включения. Другим ограничением нашего исследования является тот факт, что опросник «7 на 7» валидирован для использования только в России; опыт его международного применения отсутствует. На основании накопленного опыта опросник «7 на 7» может быть рекомендован для использования в клинической практике в качестве удобного, чувствительного и надежного инструмента оценки степени тяжести симптомов и их динамики при лечении пациентов с ФЗ ЖКТ, а также для оценки не только улучшения состояния в результате лечения, но также отсутствия изменений или отрицательной динамики.

Выводы

Согласно результатам наблюдательной программы «КОМФОРТ», комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г эффективна для лечения пациентов с ФД, СРК и их сочетанием. В отсутствие четких рекомендаций по медикаментозной терапии при сочетании синдромов важным результатом нашего исследования являются доказательства эффективного лечения этой категории пациентов.

Комбинация РА АТ к S-100, АТ к ФНО-α и АТ к Г хорошо переносилась пациентами, ее применение не вызывало отрицательного влияния на состояние их здоровья, что важно при длительной терапии ФЗ ЖКТ.

Сокращения

АТ – антитела; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИЛ – интерлейкин; НЯ – нежелательные явления; ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» – общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «Материя Медика Холдинг»; РА – релиз-активные формы антител; РА АТ к Г – РА АТ к гистамину; РА АТ к S-100 – РА АТ к белку S-100; РА АТ к ФНО-α – РА АТ к фактору некроза опухоли-α; СРК – синдром раздраженного кишечника; ФД – функциональная диспепсия; ФЗ ЖКТ – функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Благодарности

Авторы благодарны Ковальчуку А.Л. за ценные комментарии к статье и редактирование англоязычного варианта.

Вклад авторов в работу над статьей

В.Т.И., Е.А.П. разработали концепцию и дизайн исследования. А.Б.Г., М.А.П., О.И.Э. участвовали в сборе данных. Е.А.П., В.Т.И. выполнили анализ и интерпретацию данных. Е.А.П., В.Т.И. участвовали в подготовке проекта рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи.

Финансирование

Настоящее наблюдательное исследование, результаты которого представлены в статье, выполнено при поддержке спонсора – Научно-производственной компании «Материя Медика Холдинг» (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»). Спонсор обеспечивал поступление информации для программы «КОМФОРТ» и оказал поддержку в проведении анализа базы данных.

Доступность данных и материалов

Настоящее постмаркетинговое наблюдательное исследование включало данные амбулаторных карт 14 362 пациентов. Такой обширный объем данных делает их передачу технически сложной процедурой. Однако авторы готовы обеспечить доступ к данным по запросу исследователя после ознакомления с настоящей статьей. В таком случае необходимо предоставить соглашение о неразглашении конфиденциальной информации.

Этическое одобрение и согласие на участие

Принципы Качественной клинической практики подразумевают наличие хотя бы одного одобрения для всех участвующих в исследовании центров. Поскольку в программе участвовали многочисленные медицинские учреждения, было принято решение получить унифицированное одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (в дальнейшем именуемого Комитет), приемлемое для исследования с неинтервенционным дизайном. Комитет – это независимый локальный исследовательский этический комитет, основанный в 2000 г. Московским государственным медико-стоматологическим университетом, Российской академией медицинских наук, Обществом фармакоэкономических исследований, Лигой поддержки клинических исследований и Научным центром медицинской информации «Универсимед», разработавший, юридически оформивший и подписавший соответствующее Соглашение. Программа «КОМФОРТ» была одобрена Комитетом (протокол № 19 от 01.12.2017 г.).

Согласие на публикацию

Неприменимо.

Сведения о конфликте интересов

Проф. Глазунов и д-р Путиловский в качестве авторов публикации являются сотрудниками ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Проф. Эпштейн – основатель ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Колофорт – препарат, произведенный и представленный на рынке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Авторы заявляют об отсутствии каких-либо иных конфликтов интересов, связанных с настоящей работой.

Сведения об авторах

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), д. 8/2, ул. Трубецкая,

119991 Москва, Российская Федерация. ²Департамент медицинской информации, Научно-производственная компания «Материя Медика Холдинг», ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», д. 9, 3-й Самотечный пер., 127473 Москва, Российская Федерация. ³Институт общей патологии и патофизиологии, д. 8, ул. Балтийская, 125315 Москва, Российская Федерация.

Статья получена: 24 июля 2019 г. Принята в печать: 11 декабря 2019 г.

Список литературы

- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey W D, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407.e5.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, Alekseyeva OP, Baranskaya YK, Ivashkin KV, Kalinin AV, Korochanskaya NV, Kucheryavy YA, Lapina TL, Plotnikova YY, Poluektova YA, Simanenkov VI, Storonova OA, Tkachyov AV, Shifrin OS, Tarasova LV, Khlynov IB. The resolution of advisory council «how to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome»? *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(2):101–4.
- Trinkley K, Nahata M. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014;89(4):253–67.
- Camilleri M. Medical therapies in the pipeline for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):550–2.
- Pimentel M, Cash BD, Lembo A, Wolf RA, Israel RJ, Schoenfeld P. Repeat Rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinically significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2455–63.
- Choi YJ, et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1553–61.
- Fujiwara Y, Tetsuo A. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(4):447–57.
- Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, Janssens J, Tack J. Impact of co-existing irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–9.
- Padhy SK, Sahoo S, Mahajan S, Sinha S. Irritable bowel syndrome: is it “irritable brain” or “irritable bowel”? *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):568–77.
- Park SH, Han KS, Kang CB. Relaxation therapy for irritable bowel syndrome: a systematic review. *Asian Nurs Res*. 2014;8(3):182–92.
- Fadgyas-Stanculete M, Buga AM, Popa-Wagner A, Dumitrascu DL. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J Mol Psychiatry*. 2014;2(1):4.
- Kawoos Y, Wani ZA, Kadla SA, Shah IA, Hussain A, Dar MM, Margoob MA, Sideeq K. Psychiatric co-morbidity in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center in Northern India. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017; 23(4):555–60.
- Mayer EA. The role of gut-brain interactions in influencing of symptoms of IBS. *Gastroenterol.Hepatol. (N.Y.)*. 2018;14(1):44–6.
- Pohl D, Oudenhove L, Törnblom H, Nevé B, Tack J, Simrén M. Functional Dyspepsia and Severity of Psychologic Symptoms Associate With Postprandial Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(11):1745–1753.e1.
- Patel SR, Singh A, Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Trivedi P. Levels of interleukins 2, 6, 8, and 10 in patients with irritable bowel syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60(3):385–9.
- Seyedmirzaee S, Hayatbakhsh MM, Ahmadi B, Baniyasi N, Bagheri Rafsanjani AM, Nikpoor AR, Mohammadi M. Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):631–7.
- Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieeling T, Schemann M. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Deutsches Arzteblatt Int*. 2018;115(13):222–32.
- Camilleri M, Shin A, Busciglio I, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, Burton D, Lamsam J, Lueke A, Donato LJ, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1677–85.
- Ivashkin VT, Sheligyn YA, Baranskaya EK, et al. Clinical guidelines for irritable bowel syndrome treatment of the Russian Society of Coloproctology and the Russian gastroenterological association. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(2):92–101.
- von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, Koloski N, Kendall BJ, Jones M, Holtmann G. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64:480.
- Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818805597.
- Jertzuzon IA, Zueva EP, Krylova SG, Efimova LA, Dugina JL, Jepshtejn OL. Jeksperimental'noe izuchenie «Koloforta» – novogo preparata dlja lechenija sindroma razdrzhenogo kishechnika i drugih funkcion-al'nyh zabozevanij zheludochno-kishechnogo trakta. [Experimental study of preparation Kolofort – a novel drug for treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders]. *Vestnik VolgGMU*. 2012;4(44):5.25–7 Russian.
- Avalueva EB, Adasheva TV, Babaeva AR, Burdina EG, Kireeva NV, Lenskaja LG, Osadchuk MA, Pahomova IG, Popova LI, Tkachenko EI, Uspenskij JP, Shvarc JG, Myslivec AA, Andrianova EN. Jefferktivnost' i bezopasnost' primenenija Koloforta pri sindrome razdrzhenogo kishechnika: itogi mnogocentrovogo dvojnogo slepogo placebo-kontroli-ruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovanija [Efficacy and safety of preparation Kolofort in treatment of irritable bowel syndrome: results of multicentral double blind placebo controlled clinical trial]. *Consilium Medicum Gastroenterologija*. 2014; 01(Suppl): 43–50 Russian.
- Ivashkin V, Sheptulin A, Shifrin O, Poluektova E, Pavlov C, Ivashkin K, Drozdova A, Lyashenko O, Korolev A. Clinical validation of the “7 × 7” questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(6):1042–8.
- Neubert A, Dormann H, Prokosch HU, Bürkle T, Rascher W, Sojer R, Brune K, Criegee-Rieck M. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(Suppl 1):69–77.
- Cashman MD, Martin DK, Dhillon S, Puli SR. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12:13–26.
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014.
- Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis*. 2017;35(Suppl 1):25–9.
- Chen F. Management of Overlap Syndrome between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by Western and traditional Chinese medicine. *Yangtze Med*. 2017;1:117–26.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1229–39.
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337(nov13 2):a2313–a2313.

32. Pogromov AP, Mnacakanjan MG, Tashhjan OV. Rasprostranennost' sindroma razdrazhennogo kishechnika. [Prevalence of irritable bowel syndrome]. *Rossiiskij zhurnal klinicheskoy mediciny*. 2016;94(11):869–73. Russian.
33. Rabeneck L, Cook KF, Wristers K, Soucek J, Menke T, Wray NP. SODA (severity of dyspepsia assessment): a new effective outcome measure for dyspepsia-related health. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):755–65.
34. Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, Melmed GY, Chang L, Whitman C, Khanna PP, Paz SH, Hays T, Reise S, Khanna D. Development of the NIH patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1804–14.
35. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome EMA/CHMP/60337/2013. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-product-treatment-irritable-bowel-syndrome-revision-1_en.pdf. Accessed 3 Jan 2019.

Примечание издателя

Издательство Springer Nature заявляет о своем нейтралитете в случае юридических претензий, связанных с опубликованными материалами и их принадлежностью к учреждениям.

**Вы готовы опубликовать результаты исследования?
Отправляя рукопись в BMC, вы получаете следующие преимущества:**

- быстрая и удобная онлайн-подача
- экспертное рецензирование специалистами в вашей области знаний
- публикация в короткие сроки после одобрения материала
- поддержка в отношении данных исследования
- возможность опубликовать статью в режиме «золотого» открытого доступа, что способствует расширению профессиональных связей и увеличению цитируемости
- максимальная доступность публикации: более 100 миллионов просмотров в год

Исследования вместе с BMC не останавливаются!

Узнайте подробности по адресу:
biomedcentral.com/submissions

