

Лечащий Врач

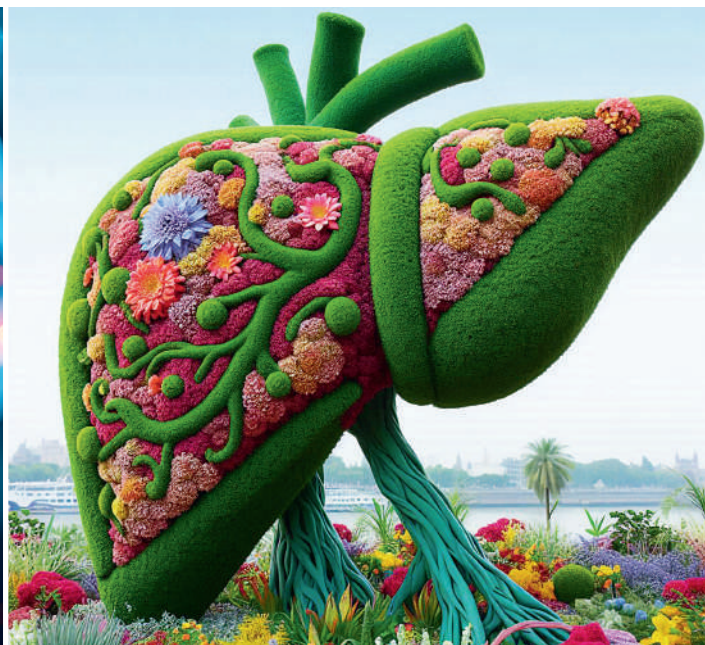
Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 28 № 2 2025



РЕВМАТОЛОГИЯ



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Ревматические заболевания у женщин: влияние на беременность и здоровье новорожденных

- Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
- Растительные средства в терапии неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- Синдром Циве
- Гепатоцеллюлярная карцинома, особенности развития
- Мутации вируса гепатита В при гепатоцеллюлярной карциноме

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Продукты из козьего молока в питании детей
- Дизосмия при COVID-19: клиника, лечение и профилактика
- Генетические исследования в отологии
- Аденолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

XVII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире:
эволюция, текущие и будущие угрозы»

24–26 марта 2025 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Евразии, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Евразийская Федерация детских докторов

Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней и индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 02 февраля 2025 года** направить заявку в Оргкомитет на сайте <https://congress-infection.ru>

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конгресса.
Телефон/факс: +7 (925) 518-4791
E-mail: congress-infection@pcr.ru
Усенко Денис Валериевич

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте <https://congress-infection.ru> (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте). Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис Robokassa на сайте <https://congress-infection.ru/> **не позднее 19 января 2025 года**.

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Правила оформления тезисов размещены на сайте. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 17 февраля 2025 года** прислать заявку в Оргкомитет на сайте www.congress-infection.ru. Правила оформления заявки размещены на сайте.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **25–27 марта 2024 года**.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru



ФГБУ Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Дополнительная информация

Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: congress-infection@pcr.ru. Телефон: +7 (925) 518-4791

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный информационный спонсор

Династия
www.phdynasty.ru

РЕКЛАМА

Medical Journal Лечащий Врач 16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 28 № 2 2025

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые системы»», Оригинал-макет, 2025

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 20.02.2025 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в типографии ООО «МЕДИАКОЛОР»

Россия, 127273, Москва, Сигнальный проезд, дом 19, строение 1, этаж 7

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 28 № 2 2025

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrlikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2025 The original layout. Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 20.02.2025

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printed at the MEDIACOLOR printing house LLC

19 Signalny Proezd, building 1, floor 7, Moscow, 127273, Russia

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate and correct advertising.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT Michail Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Редакционный совет

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

О. И. Аполихин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)

В. А. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Д. Р. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней имени академика Г. П. Руднева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Махачкала, Россия)

Е. Б. Башнина, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. В. Бельмер, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. А. Бокова, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Болотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профилактики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия)

Н. И. Брико, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, академик Международной академии информатизации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Я. Венгеров, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Л. Вёрткин, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. В. Волигина, д.м.н., профессор кафедры нефрологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. А. Галлямова, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. А. Гелпе, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

И. В. Друк, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

М. И. Дубровская, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. М. Желтикова, д.б.н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Москва, Россия)

Н. В. Зильберберг, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург, Россия)

И. В. Зорин, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Оренбург, Россия)

С. Н. Зоркин, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. Ю. Калинин, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

А. В. Караулов, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. Н. Кареткина, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. П. Карпова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Климова, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. Г. Колосова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. В. Колхир, д.м.н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, Москва)

Е. И. Краснова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

В. Н. Кузьмин, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Л. Кукушкин, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва, Россия)

О. С. Левин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

О. М. Лесняк, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

М. А. Ливзан, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

И. В. Маев, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. Ю. Майчук, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. А. Мельниченко, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. А. Мамедов, д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Д. Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор кафедры алергологии и клинической иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

С. Н. Мехтиев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

О. Н. Минушкин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессио-

нального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

А. М. Мкртумян, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. Е. Морозова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ч. Н. Мустафин, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Г. Мухина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Насонов, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. В. Нефодова, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

Г. И. Нецаева, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Г. А. Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. И. Овчаренко, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Ю. Овчинников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Н. Прилепская, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. А. Ревякина, д.м.н., профессор, заведующая отделением алергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

Е. Б. Рудакова, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

В. М. Свистушкин, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. И. Синопальников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. С. Скотников, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. В. Смирнов, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. М. Студеникина, д.м.н., профессор, академик Российской академии естественных и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответ-

ственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

Ю. Л. Солдатский, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Л. Г. Турбина, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Торопцова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

Е. Г. Филатова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. В. Чичасова, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

А. Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаров, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шатахин, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Ю. Шило, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. Д. Школьник, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. Л. Щербakov, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

Л. А. Щеплягина, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

П. А. Щеплев, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), главный уролог Московской области

Н. Д. Ющук, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

В. З. Жалалова, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

Ч. Р. Рагимов, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

А. Ш. Иноятов, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Н. Фаткулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

В. Фейгина, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dag-estan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppe, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zheltikova, Dr. of Sci. (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher,

National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

O. S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

T. E. Morozova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute

of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

E. B. Rudakova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head

of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. N. Shatokhin, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region

D. Yuschuk, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

V. Z. Jalalova, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ТОМ 28 № 2 2025

Ревматология. Боль

Rheumatology. Pain

Гастроэнтерология.

Гепатология

Gastroenterology.

Hepatology

Страничка педиатра

Topical theme

Актуальная тема

Topical theme

- 7 Ревматические заболевания у женщин: влияние на беременность и здоровье новорожденных/ Н. А. Пекарева
- 7 Rheumatic diseases in women: impact on pregnancy and neonatal health/ N. A. Pekareva
- 13 Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений/ М. А. Исайкина, О. Ю. Исайкина, О. Ю. Трушина
- 13 Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a «safe» disease? Pathogenesis of cardiovascular complications/ M. A. Isaikina, O. Yu. Isaykina, O. Yu. Trushina
- 21 Оценка эффективности применения растительных средств в терапии пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ В. А. Ахмедов, Л. Г. Вологжанина, О. А. Игумнова, Э. Н. Юкова
- 21 Evaluation of the effectiveness of the herbal preparations live lively in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease/ V. A. Akhmedov, L. G. Vologzhanina, O. A. Igumnova, E. N. Yukova
- 27 Синдром Циве: история эпонима, описание случая/ В. В. Балутский, С. В. Ковалев
- 27 Zieve syndrome: the history of the eponym, the description of the case/ V. V. Balutsky, S. V. Kovalev
- 32 Гепатоцеллюлярная карцинома и особенности ее развития/ Р. А. Зубков, К. Н. Забобонин, Е. В. Симонова, Е. Р. Зубкова
- 32 Hepatocellular carcinoma and features of its development/ R. A. Zubkov, K. N. Zabobonin, E. V. Simonova, E. R. Zubkova
- 38 Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой/ А. А. Гришаева, М. Д. Чанышев, А. Г. Глущенко, В. В. Макашова, А. С. Чернышова, К. Ф. Хафизов, Ж. Б. Понежева
- 38 Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma/ A. A. Grishaeva, M. D. Chanyshv, A. G. Glushchenko, V. V. Makashova, A. S. Chernyshova, K. F. Khafizov, Zh. B. Ponezheva
- 44 Продукты из козьего молока в питании детей/ С. Г. Макарова, А. А. Галимова, Е. Е. Емельяшенков
- 44 Goat milk products in children's nutrition/ S. G. Makarova, A. A. Galimova, E. E. Emelyashenkov
- 52 Дизосмия при COVID-19: патогенез, клиника, лечение и профилактика/ В. В. Скворцов, В. Б. Петруничева, Д. И. Родин
- 52 Dysosmia syndrome in COVID-19, clinic, treatment and prevention/ V. V. Skvortsov, V. B. Petrunicheva, D. I. Rodin
- 57 Возможности генетических исследований в отологии: обзор литературы/ Э. А. Шупепова, А. А. Ниделько
- 57 Opportunities for genetic research in otology: a review of the literature/ E. A. Shulepova, A. A. Nidelko
- 61 Аденолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой: клинический случай/ В. С. Леднева, А. С. Иванникова, М. В. Попова, О. И. Кияткина, А. А. Тихонова, Н. С. Корчагина
- 61 X-linked adrenoleukodystrophy: a clinical case/ V. S. Ledneva, A. S. Ivannikova, M. V. Popova, O. I. Kiyatkina, A. A. Tikhonova, N. S. Korchagina

Ревматические заболевания у женщин: влияние на беременность и здоровье новорожденных

Н. А. Пекарева

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия, n_pekareva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2710-864X>

Резюме

Введение. Ревматические заболевания представляют собой обширную группу гетерогенных воспалительных и дегенеративно-метаболических болезней, которые характеризуются системным поражением, охватывающим все структуры соединительной ткани (суставы, хрящи, кости, околосуставные ткани), а также вовлекают сосуды, внутренние органы, кожные покровы и слизистые оболочки. Большинство хронических ревматических заболеваний встречается у женщин, при этом начало совпадает с пиком детородного возраста (18–45 лет). Число женщин с ревматическими заболеваниями, планирующих рождение детей, ежегодно повсеместно увеличивается.

Результаты. Изучены исходы беременности, состояние здоровья детей в неонатальном периоде и в ходе катamnестического наблюдения у женщин с ревматическими заболеваниями. У таких пациенток чаще происходят преждевременные роды или возникает необходимость в проведении оперативного родоразрешения. У новорожденных отмечается повышенная частота патологий, включая недоношенность, малый гестационный вес, внутриутробные пневмонии, некротизирующий энтероколит, респираторный дистресс-синдром и нарушения сердечного ритма, такие как брадикардия и атриовентрикулярные блокады. Дети, рожденные женщинами с ревматическими заболеваниями, имеют более низкие весовые показатели и оценку состояния по шкале Апгар, а также высокую частоту осложнений раннего неонатального периода. Состояние здоровья детей на первом году жизни характеризовалось преимущественно функциональными нарушениями. Решение о грудном вскармливании должно приниматься индивидуально для каждой женщины с ревматическими заболеваниями.

Заключение. Женщинам с ревматическими заболеваниями, планирующим беременность, необходимо комплексное динамическое наблюдение. Критически важно адаптировать терапевтическую стратегию для контроля над ревматическими заболеваниями и минимизации влияния аутоантител на плод.

Ключевые слова: беременность, ревматическое заболевание, патология, преждевременные роды, функциональные нарушения

Для цитирования: Пекарева Н. А. Ревматические заболевания у женщин: влияние на беременность и здоровье новорожденных. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 7–12. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.001>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Rheumatic diseases in women: impact on pregnancy and neonatal health

Natalia A. Pekareva

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia, n_pekareva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2710-864X>

Abstract

Background. Rheumatic diseases are a large group of heterogeneous inflammatory and degenerative-metabolic diseases, characterized by systemic damage, covering all structures of connective tissue (joints, cartilage, bones, periarticular tissues), and also involve blood vessels, internal organs, skin and mucous membranes, mainly with a systemic, not local, nature of damage. Most chronic rheumatic diseases occur in women, and the onset coincides with the peak of childbearing age (18–45 years). The number of women with rheumatic diseases planning to have children increases annually everywhere.

Results. The study of pregnancy outcomes, children's health in the neonatal period and during follow-up observation was conducted in women with rheumatic diseases. Women with rheumatic diseases are more likely to have premature births or require operative delivery. Newborns have an increased frequency of pathologies, including prematurity, low gestational weight, intrauterine pneumonia, necrotizing enterocolitis, respiratory distress syndrome and cardiac arrhythmias such as bradycardia and atrioventricular blocks. Children born to women with rheumatic diseases have lower weight-for-height indicators and Apgar scores, as well as a high frequency of complications in the early neonatal period. The health of children at 1 year of life was characterized by the presence of predominantly functional disorders. The decision on breastfeeding should be made individually for each woman with rheumatic diseases.

Conclusion. Women with rheumatic diseases planning pregnancy require comprehensive dynamic observation. It is critical to adapt the therapeutic strategy to control rheumatic diseases and minimize the impact of autoantibodies on the fetus.

Keywords: pregnancy, rheumatic disease, pathology, premature birth, functional disorders

For citation: Pekareva N. A. Rheumatic diseases in women: impact on pregnancy and neonatal health. Lechaschi Vrach. 2025; 2 (28): 7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.001>

Conflict of interests. Not declared.

Ревматические заболевания (РЗ) представляют собой обширную группу гетерогенных воспалительных и дегенеративно-метаболических болезней, которые характеризуются системным поражением, охватывающим все структуры соединительной ткани (суставы, хрящи, кости, околосуставные ткани), а также вовлекают сосуды, внутренние органы, кожные покровы и слизистые оболочки.

Помимо системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА), являющихся наиболее распространенными аутоиммунными РЗ [1], в эту группу входят также системная склеродермия, синдром и болезнь Шегрена, дерматомиозит, антифосфолипидный синдром, смешанные заболевания соединительной ткани, диффузный фасциит, ревматическая полимиалгия, рецидивирующий панникулит, рецидивирующий полихондрит, болезнь Вегенера, аортоартериит Такаясу, болезнь Бехчета и узелковый полиартериит.

РЗ в популяции статистически чаще встречаются у женщин, причем манифестация нередко совпадает с репродуктивным периодом [2, 3]. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа женщин с РЗ, планирующих беременность. Это связано с совершенствованием методов лечения РЗ, в частности, с внедрением в практику терапии генно-инженерных биологических препаратов, внутривенных иммуноглобулинов, и новых эффективных цитостатиков различных классов. В каждом конкретном случае необходима комплексная оценка предикторов как неблагоприятного исхода беременности (риски осложнений беременности и материнских осложнений), так и риска перинатальных потерь и неблагоприятных клинических исходов для новорожденных [4].

Целью данной работы было оценить исходы беременности у женщин с различными РЗ, состояние здоровья детей в неонатальном периоде и в ходе катамнестического наблюдения, охарактеризовать эффективность и косвенно — безопасность использования противоревматических препаратов во время беременности и лактации для новорожденного и ребенка первого года жизни.

В основу работы легло обследование 26 младенцев 22 пациенток (23 случая беременности, одна двойня, три женщины рожали повторно на фоне РЗ).

Критерии включения:

- 1) наличие ревматического заболевания, установленного ≥ 2 лет назад;
- 2) предыдущие роды на фоне РЗ (при наличии данных о них они также учитывались) или первые роды;
- 3) возраст женщин ≥ 20 и ≤ 40 лет;
- 4) согласие пациентки на участие в исследовании;
- 5) комплаенс ревматолога и пациентки в плане базисной терапии, контролирующей течение заболевания до минимальных клинических проявлений.

Критерии исключения:

- 1) декомпенсация РЗ еще до наступления беременности;
- 2) отсутствие согласия на участие в исследовании;
- 3) отсутствие комплаентности к базисной терапии.

Контроль проводился по уровню компенсации РЗ в период беременности и возникновению осложнений и/или сопутствующих заболеваний, клиническим исходам беременности (вид родоразрешения — самопроизвольные либо оперативные роды, срок гестации), показателям здоровья ребенка при рождении, виду вскармливания, постановке клинических диагнозов на первом году жизни.

В исследование вошли 22 женщины с РЗ: РА — 5 пациенток, спондилоартрит — 5, СКВ — 5, болезнь Шегрена — 2, системные васкулиты — 3, дерматомиозит — 1, склеродермия — 1 (рис. 1). Средний возраст женщин — $34 \pm 2,1$ года. Средняя продолжительность заболевания до беременности — $13,6 \pm 4,2$ года.

Медикаментозная терапия беременных представлена в табл. 1.

У всех пациенток во время беременности наблюдались проявления симптомов основного заболевания, при этом обострения с тяжелым течением регистрировались у 5 женщин (22,7% случаев). Клинические проявления РЗ во время беременности представлены в табл. 2.

Тяжесть состояния определило развитие антифосфолипидного синдрома у пациенток с СКВ и спондилоартритом, висцеральные поражения у женщин с системной склеродермией и гранулематозом Вегенера.

Осложнения беременности отмечены у 94%, среди них:

- анемия беременных — 6 (24%);

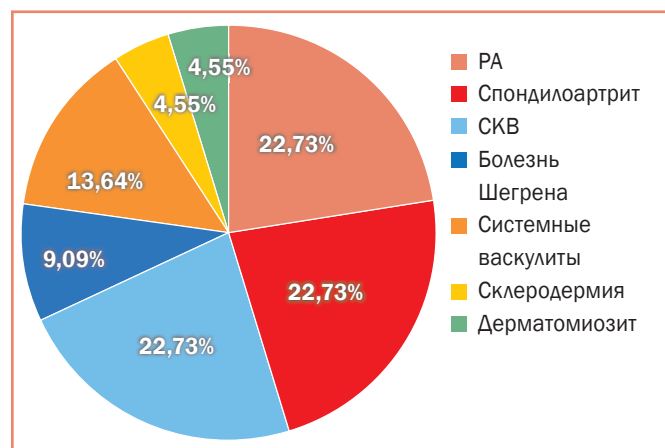


Рис. 1. Распределение нозологических форм РЗ у беременных [предоставлено автором] / Distribution of nosologic forms of rheumatic diseases in pregnant women [provided by the author]

Таблица 1. **Терапия РЗ на фоне беременности [таблица составлена автором]** / Therapy of rheumatic diseases during pregnancy [table compiled by the author]

Терапия	Количество (абс. число)	Количество (% от общего числа)
ГКС без цитостатиков	12	54%
ГКС + Плаквенил	2	12%
ГКС + Плаквенил + Сандиммун Неорал	1	4,5%
НМГ	20	90,9%
Аспирин — Тромбо АСС	2	12%
Симзия (цертолизумаб)	1	4,5%
НПВП	3	13,6%
Сульфосалазин	2	9%

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

- гестационный сахарный диабет (ГСД) — 3 (13,6%);
- гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) — 6 (24%);
- нарушения сердечного ритма — 1 (4%);
- тромбофилия — 3 (13,6%);
- преждевременные роды — 7 (1 двойня, 28%);
- плацентарная недостаточность — 4 (16%);
- синдром задержки роста плода — 2 (8%), рис. 2.

Развитие сопутствующих заболеваний или декомпенсация основного требовали либо увеличения доз базисных препаратов, либо проведения пульс-терапии высокими дозами ГКС (аортоартериит, гранулематоз Вегенера, СКВ).

Беременность наступила самостоятельно в 22 случаях (88%), путем экстракорпорального оплодотворения — в трех (12%). Роды путем операции кесарева сечения (КС) были у 20 женщин (84%), самопроизвольные — у 5 (16%), преждевременные роды — у 7 (28%), в том числе родилась одна двойня;



Рис. 2. **Осложнения течения беременности у пациенток с РЗ — распределение патологий [предоставлено автором]** / Complications of pregnancy in patients with rheumatic diseases — distribution of pathologies [provided by the author]

Таблица 2. **Клинические проявления РЗ во время беременности [таблица составлена автором]** / Clinical manifestations of rheumatic diseases during pregnancy [table compiled by the author]

Пораженная система	Проявления	Частота встречаемости
Кожа	Хейлит, энантема, склеродермические бляшки, ливедо, некрозы	3 (11%)
Сосуды	Капилляриты, синдром Рейно	6 (22%)
Суставы	Артралгии, артриты, контрактуры суставов	11 (40%)
Легкие	Пневмонит, пневмофиброз	1 (3%)
Почки	Нефрит, хроническая болезнь почек 2	2 (7%)
Сердце	Кардит, нарушение ритма	2 (7%)
Щитовидная железа	Аутоиммунный тиреоидит	6 (22%)
	Антифосфолипидный синдром у женщин с СКВ — 4, со спондилоартритом — 1	5 (18%)

плацентарная недостаточность диагностировалась у 4 (16%); синдром задержки роста плода — в 2 (8%) случаях.

Всего в работе учитывались 26 детей: одна двойня, три женщины рожали повторно на фоне РЗ. Из них в доношенном сроке — 19 (73,1%), средний срок гестации — 38,8 недели; недоношенные — 7 (26,9%), средний срок гестации — 32,8 недели (табл. 3).

Различия, отраженные в табл. 2, характерны для популяций недоношенных и доношенных детей, родившихся у матери без РЗ.

Большинство недоношенных (85,7%) требовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как частота госпитализации в ОРИТ среди доношенных была значительно ниже (15,7%; $p < 0,05$).

Среди недоношенных наблюдается повышенный риск развития серьезных осложнений после родов, включая пневмонию, некротизирующий энтероколит (НЭК), респираторный дистресс-синдром (РДС) и нарушения сердечного ритма.

Продолжительность госпитализации была значительно выше у недоношенных (в среднем 27 дней) по сравнению с доношенными (в среднем 4 дня; $p < 0,01$). Это связано с их незрелостью и повышенным риском осложнений.

Клинические исходы беременности при РЗ также предполагают увеличение риска возникновения аномалий развития, врожденных дефектов и/или повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям в неонатальном периоде как следствие воздействия материнских аутоантител, цитокинов и лекарств, принимаемых беременной [8, 9]. Эти данные аналогичны тем, что были получены в нашей работе (табл. 4).

В табл. 5 представлены данные катamnестического наблюдения детей на первом году жизни.

Как отмечено в таблице, у двух недоношенных новорожденных наблюдалось развитие неонатальной волчанки, которая проявлялась кожным синдромом, цитопенией и нарушением сердечного ритма. В основном купирование кожных и кардиологических симптомов произошло по достижении детьми 10 месяцев, в этот же период отмечено исчезновение специфических материнских антител из кровотока обоих детей (табл. 6).

Таблица 3. Сравнительный анализ неонатальных исходов у недоношенных и доношенных детей [таблица составлена автором] / Comparative analysis of neonatal outcomes in premature and full-term infants [table compiled by the author]

Показатель	Недоношенные (7-26,9%)	Доношенные (19-73,1%)	p-value
Средний срок гестации	32,8	38,8	0,07
Роды	КС — 5 (71,4%) Естественным путем — 2 (28,6%)	КС — 13 из 19 (68,4%) Естественным путем — 6 (31,6%)	
Средняя длина тела	44	51,6	0,05
Вес при рождении	1945 г	3341 г: 3 ребенка (15,7%), маловесных к сроку	< 0,05
Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	7,0 ± 0,95 балла	7,92 ± 0,95 балла	0,08
Средняя оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	8,0 ± 0,75 балла	8,92 ± 0,75 балла	0,08
Госпитализация в ОРИТ	6 (85,7%) Врожденные пневмонии, НЭК, РДС, нарушения сердечного ритма: брадикардия, атриовентрикулярные блокады	3 (15,7%) Врожденные пороки сердца, тромбоцитопении, брадикардии	< 0,05
Выписка (день)	27	4	< 0,01

Таблица 4. Врожденные пороки развития и осложнения перинатального периода [таблица составлена автором] / Congenital malformations and complications of the perinatal period [table compiled by the author]

Осложнения раннего неонатального периода	Частота встречаемости (% от общ.)
Внутриутробная инфекция	10,6%
Неонатальная желтуха	8,5%
Тромбоцитопения	6,4%
Дыхательные нарушения	6,4%
Геморрагический синдром	4,3%
Атриовентрикулярная блокада	3,8%
Врожденные пороки сердца	7,7%
Гидроцеле	3,8%
Пиелозктазии	11,6%
Гемангиомы	11,6%
Врожденный вывих бедра	3,8%
Неонатальный волчаночный синдром	7,7%

Данные, полученные в ходе исследования, соответствуют данным мировой литературы. Так, например, повышенный риск невынашивания беременности (до 37 недель) в 28% случаев по сравнению с популяционным риском в 4-7% соответствует данным статей [5, 6].

Таблица 5. Оценка состояния здоровья детей на первом году жизни [таблица составлена автором] / Assessment of the health status of children in the first year of life (percentages are either everywhere or not at all) [table compiled by the author]

Показатель	Недоношенные (n = 7)	Доношенные (n = 19)
Заболевания на первом году жизни		
Неонатальная волчанка	2	—
Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта	5	16
Аллергический дерматит	1	1
Анемии	1	1
Дисплазия тазобедренных суставов	—	1
Врожденные пороки развития мочевыводящих путей (пиелозктазии, гидроцеле)	—	2
Врожденный порок сердца	—	2
Врожденный вывих тазобедренного сустава	—	1
Множественные гемангиомы	—	3

Таблица 6. Характер вскармливания и вакцинация на первом году жизни [таблица составлена автором] / Feeding patterns and vaccinations in the first year of life [table compiled by the author]

Показатель	Недоношенные (n = 7)	Доношенные (n = 19)	p-value
Вскармливание			
Грудное	3 (42,8%)	2 (10,55%)	< 0,05
Смешанное	1 (14,3%)	5 (26,3%)	—
Искусственное с рождения	3 (42,8%)	4 (21,05%)	—
Вакцинация			
Да	5 (71,4%)	18 (94,7%)	< 0,05
Нет	2 (28,6%)	1 (5,3%)	—

При нормальном сроке гестации (> 37 недель) в группе женщин с РЗ зафиксирована высокая частота родоразрешения путем КС. Среди доношенных младенцев этот показатель составляет 68,4%, что значительно выше общероссийского среднего значения в 26%. По статистике корейских коллег подтверждаются данные о повышенной потребности в КС у пациенток с РЗ (ОШ 1,831) [7].

В России частота ГАГ в среднем составляет около 10%, среди женщин с РЗ эти значения, по данным нашего исследования, гораздо выше — 24%. Однако более высокая распространенность таких осложнений, как преэклампсия, преждевременные роды (по данным нашей работы 7 — 28%), высокая частота КС у женщин с РЗ подтверждаются и другими авторами [8].

Недоношенных соответственно количеству преждевременных родов было 7 (26,9%), доношенных — 19 (73,1%). Средние

показатели по шкале Апгар составили $7,0 \pm 0,95$ балла и $7,92 \pm 0,95$ балла для недоношенных и доношенных соответственно. Осложнений, потребовавших госпитализации в ОРИТ, оказалось больше в группе недоношенных – 6 (85,7%). Это были врожденные пневмонии, НЭК, РДС, нарушения сердечного ритма (брадикардия, атриовентрикулярная блокада). У трех (15,7%) доношенных встречались врожденные пороки сердца (ВПС), тромбоцитопении, брадикардии. Эти данные соответствуют представленным в литературе: у недоношенных вероятность оказаться в отделении ОРИТ выше как в связи с дыхательными нарушениями в рамках РДС и врожденной пневмонии, так и наличием осложнений и сопутствующих заболеваний [9].

Неврологические нарушения могли быть связаны с приемом ГКС матерями во время беременности [10].

Кроме того, дети, рожденные у матерей с РЗ, потенциально подвержены внутриутробному воздействию материнских аутоантител, цитокинов и лекарств, а также последствиям акушерских осложнений. Это может приводить к формированию аномалий развития, врожденных дефектов и/или повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям в неонатальном периоде. Исследования последних лет показали повышенный риск неблагоприятных последствий для здоровья, включая нервно-психические расстройства, ВПС, гематологические злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания у детей, рожденных от матерей с РЗ. При оценке влияния РЗ на неонатальные исходы следует подчеркнуть, что преждевременно рожденные и младенцы с низкой массой тела имеют повышенный риск не только перинатальной заболеваемости и смертности, но и соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте [3].

Стоит отметить, что с учетом небольшой выборки, несмотря на высокую долю преждевременных родов, у новорожденных не отмечено значимых поражений центральной нервной системы и при оценке нервно-психического развития этих детей в катамнезе, что противоречит данным литературы [11].

На любом этапе наблюдения детей, рожденных матерями с РЗ, необходимо обращать внимание на показатели гемо-

граммы и состояние сердечно-сосудистой системы для исключения патологий с их стороны (например, в рамках синдрома неонатальной волчанки). Это подтверждается наблюдаемой манифестацией неонатального волчаночного синдрома у ребенка от матери с синдромом Шегрена и СКВ, при этом контроль частоты сердечных сокращений оказался критически важным мероприятием [12].

На первом году жизни у детей, рожденных преждевременно, вне зависимости от срока гестации и диагнозов матерей, отмечено развитие функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, анемии, конъюгационной желтухи в 100% случаев. У 84% доношенных, помимо перечисленных нозологических форм, отмечено формирование аллергического дерматита.

Клинические исходы беременности представлены на рис. 3.

Обобщая имеющиеся данные литературы о влиянии ревматических заболеваний матери на беременность и плод, следует подчеркнуть, что ряд важных вопросов остается нерешенным. Многие из ранее проведенных исследований являются ретроспективными, основанными на анамнестических данных. В них использовались преимущественно нестандартизованные методы оценки активности заболевания. Проспективных исследований недостаточно, они нередко ограничиваются наблюдениями за небольшим числом женщин с разной степенью тяжести васкулита, либо диффузных заболеваний соединительной ткани, либо артритов, поскольку часть нозологических форм характеризуется обострением во время беременности (склеродермия, СКВ, васкулиты), в течении же ревматоидного и спондилоартритов фиксируются длительные ремиссии на фоне беременности.

Подобные исследования не позволяют точно определить влияние беременности на различные параметры исхода и роль возможных предикторов увеличения или снижения активности РЗ. Во многих работах не учитывалось влияние комбинированной терапии, ее изменения или отмены на течение РЗ во время беременности и после родов. Тем не менее беспокойство о возможной тератогенности лекарств и их попадании в организм ребенка с грудным молоком матери в ряде случаев приводит к изменению терапии беременных и кормящих женщин, что может повлиять на активность РЗ в эти периоды.

Беременные женщины с РЗ требуют комплексного динамического наблюдения на протяжении всего гестационного периода, что позволяет своевременно выявить и скорректировать возможные проблемы, минимизируя риски для матери и плода. Наблюдение должно начинаться на этапе предгравидарной подготовки и продолжаться в течение всей беременности, включая послеродовой период.

Важнейшим аспектом ведения беременности у женщин с РЗ является адаптация терапевтической стратегии. Она должна включать согласованную тактику базисной терапии на протяжении всех триместров и в послеродовом периоде. Целью являются контроль над активностью РЗ, минимизация влияния аутоантител на плод и профилактика осложнений беременности (ГСД, преэклампсия, аритмии, анемия). Оптимальный выбор терапии не только способствует благоприятному течению беременности, но и может обеспечить возможность грудного вскармливания.

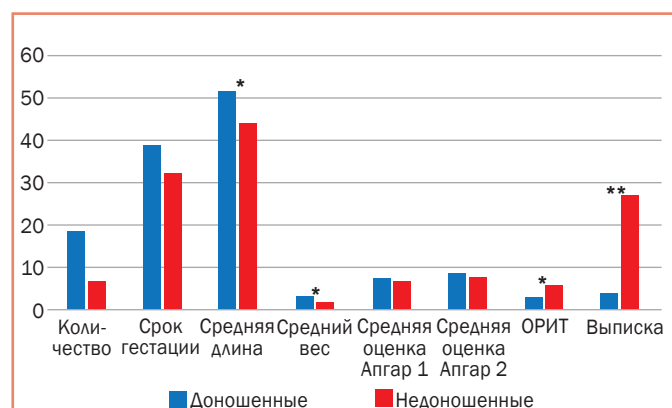


Рис. 3. Клинические исходы беременности (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$) [предоставлено автором] / Clinical outcomes of pregnancy (* $\leq 0,05$, ** $\leq 0,01$) [provided by the author]

Рекомендуется междисциплинарное наблюдение пациентов в клинике третьего уровня. В команду должны входить акушеры-гинекологи, ревматологи (или терапевты), нефрологи и педиатры.

Дети, рожденные матерями с РЗ, потенциально подвержены повышенному риску неблагоприятных последствий для здоровья, включая нарушения развития нервной системы, пороки сердца, гематологические и аутоиммунные заболевания. Важно, что абсолютный риск этих неблагоприятных последствий для здоровья довольно мал и реализуется у небольшого числа детей, в то время как большинство рожденных матерями с РЗ не имеют отклонений здоровья. Таким образом, при консультировании женщин с РЗ не следует отговаривать их от планирования беременности, основываясь на данных исследований.

Дети, рожденные матерями с РЗ, чаще имеют низкие показатели веса и роста при рождении, низкие оценки по шкале Апгар, а также более подвержены осложнениям в раннем неонатальном периоде. Это связано с особенностями течения беременности и родов у данной категории женщин.

Анализ клинических вариантов течения РЗ показал, что наибольшее влияние на беременность и роды оказывают степень активности РЗ, продолжительность заболевания (более 5 лет) и обострения РЗ во время беременности.

На первом году жизни для детей таких матерей характерны более низкие весовые показатели и оценки состояния по шкале Апгар, высокая частота осложнений раннего неонатального периода (ВПС, врожденный вывих бедра, внутриутробная инфекция), а также ранних неонатальных проявлений (неонатальный волчаночный синдром, множественные гемангиомы, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, аллергические дерматиты). Ранние неонатальные проявления могут быть связаны с циркулирующими в крови матери специфическими антителами.

Решение о грудном вскармливании должно приниматься индивидуально для каждой женщины с РЗ с учетом специфики заболевания и его активности, применяемой терапии и ее потенциального влияния на ребенка, состояния здоровья матери и ребенка.

Ведение беременности у женщин с РЗ требует комплексного подхода и междисциплинарного сотрудничества. Своевременная диагностика, адаптированная терапия и тщательное наблюдение позволяют минимизировать риски для матери и плода и добиться благоприятного исхода беременности. **ЛВ**

Литература/References

1. Mendonca L. L., Khamashta M. A., Nelson-Piercy C., Hughes G. R. V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39: 880-882. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.8.880>.
2. Cooper G. S., Bynum M. L. K., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33: 197e207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.
3. Clowse M. E. B., Magder L. S., Witter F., et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 293e9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000194205.95870.86>.
4. Sim B. L., Daniel R. S., Hong S. S., Matar R. H., Ganiel I., Nakanishi H., Mansour R., Than C. A., Alrahmani L. Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023; 29 (1): 36-42. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001935. PMID: 36544253.
5. Rom A. L., Wu C. S., Olsen J., et al. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 3265-3273.
6. Lampi K. M., Lehtonen L., Tran P. L., et al. Risk of autism spectrum disorders in lowbirth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012; 161 (5): 830.
7. Ahn S. M., Joo Y. B., Kim Y. J., Bang S. Y., Lee H. S. Pregnancy Outcomes Associated With Biologic Agent Exposure in Patients With Several Rheumatic Diseases and Inflammatory Bowel Diseases. *J Korean Med Sci*. 2023; 38 (22): e172. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e172. PMID: 37272561; PMCID: PMC10244022.
8. Clowse M. E., Jamison M., Myers E., James A. H. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199 (2): 127. e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5. PMID: 18456233; PMCID: PMC2542836
9. Spinillo A., Beneventi F., Caporali R., Ramoni V., Montecucco C. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association?. *Am J Reprod Immunol*. 2017; e12762. <https://doi.org/10.1111/aji.12762>.
10. Flint J., Panchal S., Hurrell A., van de Venne M., Gayed M., Schreiber K., Arthanari S., Cunningham J., Flanders L., Moore L., Crossley A., Purushotham N., Desai A., Piper M., Nisar M., Khamashta M., Williams D., Gordon C., Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (9): 1693-1697. DOI: 10.1093/rheumatology/kev404. Epub 2016 Jan 10. PMID: 26750124.
11. Sun C. K., Cheng Y. S., Chen I. W., Chiu H. J., Chung W., Tzang R. F., Fan H. Y., Lee C. W., Hung K. C. Impact of parental rheumatoid arthritis on risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 1052806. DOI: 10.3389/fmed.2022.1052806. PMID: 36438039; PMCID: PMC9687371.
12. Lv J., Xu L., Mao S. Association between disease activity of rheumatoid arthritis and maternal and fetal outcomes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023; 23 (1): 724. DOI: 10.1186/s12884-023-06033-2. PMID: 37821885; PMCID: PMC10565973.

Сведения об авторе:

Пекарева Наталья Аркадьевна, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, педиатр, заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением института неонатологии и педиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4; n_pekareva@oparina4.ru

Information about the author:

Natalia A. Pekareva, Dr. of Sci. (Med.), honored doctor of the Russian Federation, pediatrician, Head of the scientific advisory pediatric department of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia; n_pekareva@oparina4.ru

Поступила/Received 18.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 24.12.2024

Принята в печать/Accepted 28.12.2024

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений

М. А. Исайкина¹ ✉О. Ю. Исайкина²О. Ю. Трушина³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, isaikina_m_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, oisaykina@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени чаще всего является скрытым заболеванием с отсутствующими или слабо выраженными клиническими проявлениями. Обычно выявляется как случайная находка при повышении уровня трансаминаз или обнаружении визуализационных признаков жировой дистрофии печени. В определение неалкогольной жировой болезни печени заложены два главных принципа — морфологическая картина микроскопии биоптата, которая полностью соответствует изменениям алкогольного гепатоза, и при этом отсутствие главного этиологического фактора — приема алкоголя в гепатотоксических дозах. Эпидемиологическое бремя стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией, постоянно растет во всем мире и во всех возрастных группах. Неалкогольная жировая болезнь печени — это не отдельное заболевание, а целый спектр состояний, которые варьируют от слабо выраженного стеатоза до неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим фиброзом и возможным циррозом. Высокая настороженность необходима в отношении пациентов с компонентами метаболического синдрома, включая диабет, ожирение, дислипидемию и/или гипертонию, поскольку прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени от простого стеатоза до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у этих пациентов увеличивается экспоненциально. Имеется тесная связь между неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Результаты. В статье обсуждаются вопросы патогенеза. Понимание прогрессирования заболевания и специфических печеночных и внепеченочных патологий, связанных с каждой стадией, имеет решающее значение для оптимального ведения пациентов. Рассматриваются методы коррекции нарушений. Одним из наиболее изученных препаратов за последние десятилетия стала урсодезоксихолевая кислота, которая представляет большой интерес при лечении неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за ее плеiotропных эффектов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, саркопения, дислипидемия, урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром

Для цитирования: Исайкина М. А., Исайкина О. Ю., Трушина О. Ю. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 13-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.0020>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a "safe" disease? Pathogenesis of cardiovascular complications

Maria A. Isaikina¹✉

Olesya Yu. Isaykina²

Olga Yu. Trushina³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, isaikina_m_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, oisaykina@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

Abstract

Background. Nonalcoholic fatty liver disease is most often a latent disease with absent or mild clinical manifestations. It is usually detected as an incidental finding when transaminase levels are elevated or imaging signs of fatty liver degeneration are detected. The definition of non-alcoholic fatty liver disease is based on two main principles – morphological picture of biopsy microscopy, which fully corresponds to the changes of alcoholic hepatitis and the absence of the main etiologic factor – alcohol intake in hepatotoxic doses. The epidemiological burden of hepatic steatosis associated with metabolic dysfunction is constantly increasing worldwide and in all age groups. Non-alcoholic fatty liver disease is not a single disease but a spectrum of conditions that range from mild steatosis to non-alcoholic fatty liver disease with associated fibrosis and possible cirrhosis. High index of suspicion is required in patients with components of metabolic syndrome including diabetes, obesity, dyslipidemia and/or hypertension, since the progression of non-alcoholic fatty liver disease from simple steatosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma increases exponentially in these patients. There is a strong association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases, such as hypertension, atherosclerosis, coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Results. The article discusses pathogenesis. Understanding the progression of the disease and the specific hepatic and extrahepatic diseases associated with each stage is critical for optimal patient management. Methods for correcting disorders are discussed. One of the most studied drugs in recent decades has been ursodeoxycholic acid, which is of great interest in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in combination with cardiovascular diseases due to its pleiotropic effects.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, atherosclerosis, sarcopenia, dyslipidemia, ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome

For citation: Isaikina M. A., Isaykina O. Yu., Trushina O. Yu. Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a "safe" disease? Pathogenesis of cardiovascular complications. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.002>

Conflict of interests. Not declared.

С 1980 г., когда L. Ludwig и соавт. выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у не злоупотреблявших алкоголем пациентов, началось интенсивное изучение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1]. Распространенность НАЖБП в общей европейской популяции в среднем составляет 20-33%, у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа – 42,6-69% [2]. В Российской Федерации по данным исследования DIREG L01903 частота НАЖБП составила 27% в 2007 г., а в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она увеличилась до 37%, показав прирост более 10%, что выводит ее на 1-е место (71,6%) по заболеваниям печени [3, 4]. В США около 30% населения имеют стеатоз, а среди пациентов с диабетом и ожирением доля таких больных составляет 75% [5-7].

НАЖБП – это не отдельное заболевание, а целый спектр состояний от слабовыраженного стеатоза до НАЖБП с сопутствующим фиброзом и возможным циррозом. Цирроз вследствие НАЖБП является основной причиной трансплантации печени у женщин и пациентов старше 65 лет [8, 9]. Патогенез НАЖБП – это процесс так называемого множественного удара, кумулятивный эффект действующих совместно различных факторов повреждения:

- резистентность к инсулину;
- апоптоз и активация адипокинов, гормонов жировой ткани;
- факторы питания и микробиоты кишечника;

- генетические и эпигенетические факторы [10].

При этом первым этапом является накопление внутрипеченочных жирных кислот, что повышает уязвимость гепатоцитов к различным вторичным повреждениям, приводящим к воспалению и последующему фиброзу [10, 11]. Факторами риска НАЖБП являются ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром (МС), синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, обструктивное апноэ сна, гипопитуитаризм, гипогонадизм, панкреатодуоденальная резекция и псориаз [12]. НАЖБП остается диагнозом исключения, требующим доказательства стеатоза печени при помощи визуализации или гистологии, а также отсутствия альтернативных причин поражения печени, включая употребление алкоголя (учитывая частое сочетание метаболического и алкогольного компонентов).

В определение НАЖБП заложены два главных принципа – морфологическая картина микроскопии биоптата, которая полностью соответствует изменениям при алкогольном гепатозе, и при этом отсутствие главного этиологического фактора – приема алкоголя в гепатотоксических дозах [13]. НАЖБП в основном является скрытым заболеванием с отсутствующими или слабовыраженными клиническими проявлениями. Обычно бывает случайной находкой при повышении уровня трансаминаз или обнаружении визуализационных признаков жировой дистрофии печени [14].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который представляет собой стеатоз печени с сопутствующим гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением, является гистологическим диагнозом [14]. Обязательное условие — исключение вирусных, лекарственных и других причин.

НАЖБП включает в себя стеатоз, НАСГ и цирроз печени. Ранее считалось, что у 20–30% пациентов со стеатозом или неалкогольной жировой дистрофией печени будет наблюдаться прогрессирование до НАЖБП, а в 2–5% случаев разовьются цирроз и терминальная стадия заболевания печени. Однако последние данные говорят о том, что заболевание прогрессирует и регрессирует нелинейно даже при наличии фиброза [15]. Особенно важно выявлять пациентов с НАЖБП и прогрессирующими стадиями фиброза, поскольку его наличие и степень обуславливают как исходы, связанные с печенью (например, прогрессирование до цирроза, печеночная декомпенсация), так и смертность от других, прежде всего сердечно-сосудистых причин. Разработка неинвазивных инструментов оценки заболеваний печени привела к существенному прогрессу в диагностике НАЖБП [15].

У пациентов с НАЖБП наблюдается повышенный риск кардиометаболических заболеваний, что в значительной мере определяет терапевтическую тактику [16, 17]. В российской популяции отмечена высокая распространенность метаболических расстройств у больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия — АГ (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [3].

НАЖБП является одним из распространенных проявлений МС. Более того, НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС и может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений даже у людей с нормальной массой тела. По данным последних исследований, при наличии МС встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% — в виде НАСГ [2, 7]. При сочетании НАЖБП и МС выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС, является патогенетическим фактором, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает β -окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени [17].

Связь фиброза с неблагоприятными исходами вполне очевидна [18, 19]. В то же время было показано, что даже при наличии только НАСГ (простого стеатоза) в два раза увеличивается риск развития СД и АГ. Таким образом, НАСГ и МС усугубляют риск ССЗ и требуют точной и своевременной диагностики [21, 22].

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА НАЖБП

Ранее проведенные исследования показали, что скрининг всего населения не является ни осуществимым, ни экономически эффективным [5]. В руководствах европейских обществ и Американской диабетической ассоциации рекомендован скрининг и стратификация риска НАЖБП только для пациентов с признаками МС, особенно тех, кто находится в группе высокого риска (т. е. пациентов с диабетом и старше 50 лет) [23].

Такая стратегия включает начальный скрининг в виде оценки биохимических показателей функции печени и ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, а затем измерение жесткости печени. Биохимический анализ

крови можно сочетать с оценкой по шкале индекса фиброза-4 (FIB-4 first) для фиброза печени или индекса фиброза НАЖБП для исследования развитого фиброза. Стеатоз печени, который случайно диагностируется при абдоминальной визуализации, является частым явлением в первичном медицинском звене. У таких пациентов оценка метаболического риска и употребления алкоголя должны определять необходимость направления к гепатологу [23–25]. Возможно использование эластографии в качестве второго теста для классификации пациентов с показателем FIB-4 от 1,3 до 3,25 (пороговое значение с высокой прогностической ценностью для развитого фиброза). Жесткость печени ниже 8 кПа исключает наличие выраженного фиброза [24–26].

Индекс НАЖБП рассчитывается с использованием пола, соотношения показателей талии к бедрам, уровня ТГ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и модели оценки гомеостаза резистентности к инсулину. По сравнению с методами, упомянутыми ранее, эта оценка способна не только выявлять НАЖБП, но и предсказывать прогрессирование заболевания [27]. Оценка жира в печени при НАЖБП учитывает уровень инсулина в сыворотке натощак, аспаратаминотрансферазы (АСТ), соотношение АСТ/АЛТ и наличие МС и (или) диабета 2-го типа с чувствительностью 84% и специфичностью 69% для прогнозирования НАЖБП [28].

Несмотря на усилия по разработке более безопасных и практичных процедур, золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени. Гистопатологическим признаком НАЖБП является стеатоз, который должен присутствовать по крайней мере в > 5% образца для постановки диагноза; он обычно макровезикулярный и наиболее выражен в перивенулярной зоне. НАЖБП определяется стеатозом, связанным с признаками повреждения гепатоцитов, такими как баллонирование и наличие смешанного воспалительного инфильтрата (лимфоциты, эозинофилы, рассеянные нейтрофилы, обычно окружающие баллонирование, — сателлитоз, рассеянные микрогранулемы), тельца Маллори — Денка (эозинофильные внутрицитоплазматические включения), апоптотические или ацидофильные тельца, мегамитохондрии, гликогенизированные ядра и печеночный сидероз [29].

СВЯЗЬ НАЖБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ССЗ)

На протяжении многих лет НАЖБП считалась сугубо гастроэнтерологической проблемой. Однако пациенты с НАЖБП значительно чаще умирают от инсульта, инфаркта и нарушений ритма, чем от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. ССЗ, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смертности пациентов с НАЖБП [30]. Несмотря на продолжающиеся дебаты о причинно-следственной связи между НАЖБП и ССЗ, установленные патофизиологические механизмы, связывающие их, включают эндотелиальную дисфункцию, измененный липидный обмен, системное воспаление, образование и нестабильность бляшек, окислительный стресс и резистентность к инсулину [17].

Окончательное нарушение структуры, функции и биоэлектрической активности сердечно-сосудистой системы представляет повышенный риск ССЗ, таких как гипертония, атеросклероз, аритмия, дисфункция миокарда, деформация сердечного клапана и венозный тромбоз у пациентов с НАЖБП [30, 31]. НАЖБП тесно связана с риском серьезных сердечно-сосудистых событий и других сердечных осложне-

ний (например, кардиомиопатии, кальцификации клапанов сердца и аритмий), независимо от традиционных факторов риска ССЗ [32].

У подобных пациентов риск ИБС выше, чем в общей популяции [коэффициент риска (ОР) 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92], даже при поправке на другие сердечно-сосудистые факторы риска, такие как ожирение и МС [33]. В когорте из 2103 больных СД, наблюдавшихся в течение 6,5 года, у пациентов с НАЖБП наблюдалась более высокая частота нефатальной ИБС и сердечно-сосудистой смертности [коэффициент риска (ОР) 1,96; 95% ДИ 1,4–2,7] после поправки на сопутствующие факторы риска [33]. Метаанализ данных 34 тысяч пациентов показал, что НАЖБП повышает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (случайный эффект OR, 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13) [34].

Существует взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. При наличии НАЖБП в общей популяции чаще выявляется АГ — 49,5% против 38,5% без НАЖБП. Частота возникновения АГ ассоциировалась с исходным уровнем гамма-глутамилтрансферазы и индексом жировой дистрофии печени, а также с ростом гамма-глутамилтрансферазы с течением времени. Увеличение резистентности печени к инсулину является важным предиктором развития АГ, что позволяет предположить наличие связи между печеночными показателями и АГ [35].

Для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения обмена липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. При НАЖБП происходит нарушение липидного обмена, что проявляется в виде повышения холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждения интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, увеличением содержания гомоцистеина и фибриногена, дефицитом оксида азота (NO) [36]. Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП [37]. НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости, которая независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП. Таким образом, при НАЖБП повышен риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей толщине комплекса «интима — медиа» (КИМ) и повышенном уровне СРБ [34, 35–38].

При наличии НАЖБП обнаруживаются более значительные изменения миокарда и сосудистой стенки. Появляется все больше доказательств того, что при НАЖБП поражаются не только коронарные артерии (из-за ускоренного коронарного атеросклероза), но и все другие анатомические структуры сердца, увеличивается риск кардиомиопатий (в первую очередь диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка, что приводит к развитию застойной сердечной недостаточности), кальцификации клапанов сердца (в основном склероза аортального клапана), аритмий (чаще мерцательной аритмии) и нарушений сердечной проводимости [39].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и МС с НАЖБП по сравнению с больными с ХСН без НАЖБП отмечается более тяжелое течение ХСН. Это проявляется более высоким функциональным классом ХСН по шкале клинического состояния, частотой отеков, худши-

ми результатами теста шестиминутной ходьбы. Выявлено выраженное ремоделирование сердца у пациентов с ХСН при наличии НАЖБП: достоверно большая толщина эпикардального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП и МС [40]. Таким образом, НАЖБП приводит к более тяжелому ХСН.

Риск ССЗ возрастает с увеличением тяжести НАЖБП. Оценка 10-летнего риска ССЗ традиционно используется для классификации пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и начала терапии статинами. У пациентов с высоким риском и подтвержденным с помощью УЗИ стеатозом риск сердечно-сосудистой смертности был почти в два раза выше после медианного наблюдения в 17,7 года (скорректированный HR 2,02; 95% ДИ 1,12–3,65) [41]. В то же время имеется ряд ограничений в использовании этой шкалы у пациентов с НАЖБП. При прогрессировании печеночной недостаточности развитие системной вазодилатации может уменьшить степень существующей АГ, а снижение синтетической функции печени — изменить предшествующую дислипидемию [42].

По данным последних исследований у пациентов с НАЖБП наряду с широкой распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ встречаются новые — такие как увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение КИМ, повышенный СРБ [32]. Данные факторы ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем традиционные. Фиброз — важный объединяющий морфологический критерий патологии сердца и печени: НАЖБП является фактором прогрессирования фиброза не только в печени, но и в миокарде. Пусковым механизмом развития в обоих случаях служит ангиотензин II, в наибольшей степени влияющий на изменение фибробластов, приводящее к гипертрофии миокарда. Под воздействием ангиотензина II происходит активация звездчатых клеток печени, сокращение миофибробластов, их пролиферация и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса, что играет определенную роль в развитии патологии печени [32–36].

Эпикардальный жир (ЭКЖ), который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с инсулинорезистентностью, повышенным риском ССО и НАЖБП [43]. Толщина ЭКЖ тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов и является независимым фактором риска ССЗ. Выявлена подобная взаимосвязь ЭКЖ со стеатозом печени: толщина ЭКЖ у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем с умеренным. Одним из звеньев патогенеза является существенное повышение риска кальциноза артерий разного калибра. Степень кальцификации коронарных артерий, оцененная по данным КТ, является лучшим предиктором риска ИБС, особенно при наличии прогрессирующего хронического заболевания печени [43].

В последние годы активно обсуждается связь саркопении (снижения мышечной ткани) и физической слабости у пациентов как с ССЗ, так и с НАЖБП, что в значительной мере увеличивает гиподинамию [44, 45].

Рекомендована оценка слабости и подвижности пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени, включая индекс слабости Фрида, клиническую шкалу слабости и тест с шестиминутной ходьбой, который является независимым предиктором выживаемости пациентов

с циррозом (каждое улучшение на 100 м связано с улучшением выживаемости) [45]. Саркопения оказывает прямое влияние на развитие НАЖБП, поэтому лечение саркопии является важным аспектом замедления прогрессирования НАЖБП [46].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Профилактическое ведение пациентов с НАЖБП включает рекомендации по сбалансированному питанию, повышению физической активности, отказ от курения, мониторинг артериального давления и уровня глюкозы. Снижение веса является одним из наиболее доказанных мероприятий, которое больше всего помогло уменьшить распространенность НАЖБП как среди тучных, так и среди худых пациентов с этим диагнозом [47]. Было показано, что уменьшение веса не менее чем на 10% устраняет стеатогепатит и способствует регрессу фиброза в тканях печени [46].

Важнейшим компонентом уменьшения гиподинамии и лечения саркопии является лечебная физкультура, индивидуально подобранная с учетом соматической отягощенности и функциональных возможностей пациента, с постепенным увеличением нагрузок. Кроме того, для одновременного лечения саркопии и ожирения полезны рекомендации по питанию. Необходимо учитывать, что ограничение калорийности, необходимое для снижения веса, должно быть уравновешено увеличением потребления белка для сохранения мышечной массы [46]. Возможна фармакологическая терапия, одобренная для лечения ожирения, включающая ингибиторы липазы и аналоги глюкагоноподобного пептида 1. Данные препараты не действуют напрямую на печень, они способствуют снижению веса и в конечном итоге приносят пользу пациентам с ожирением. С другой стороны, было показано, что витамин Е и пиоглитазон напрямую улучшают гистологические проявления НАЖБП [47].

Пациенты с НАЖБП заслуживают особого внимания и интенсивной терапии для модификации риска различных факторов ССЗ. Использование статинов рекомендуется для снижения риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта и атеросклеротических ССЗ у пациентов группы высокого риска. Клинические исследования показали снижение

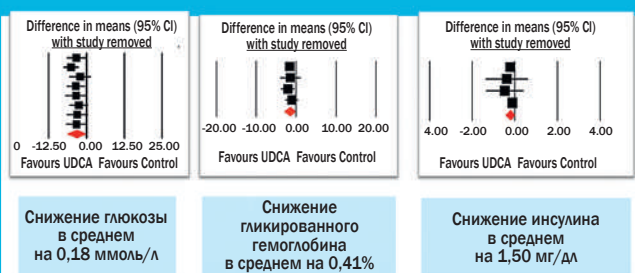
сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, получавших лечение статинами [48]. Использование статинов имеет решающее значение, хотя часто их боятся назначать из-за опасений гепатотоксичности.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препарат Урсофалк, — естественная желчная кислота, с самой высокой гидрофильностью и самой низкой токсичностью, которая в настоящее время является препаратом выбора при лечении холестатических заболеваний гепатобилиарной системы [49]. Обладая противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и иммуномодулирующим эффектами, в последние десятилетия УДХК представляет интерес для лечения пациентов с НАЖБП [50]. Благоприятные эффекты терапии УДХК изучались многочисленными авторами, которые продемонстрировали, что УДХК вмешивается в процесс апоптоза гепатоцитов, патогномоничный для пациентов с НАСГ, а также снижает уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в сыворотке и выводит избыток СЖК из гепатоцитов, что приводит к уменьшению прогрессирования заболевания [50–52].

Препараты УДХК одобрены для лечения НАЖБП клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, а также Российской ассоциацией эндокринологов и Национальным обществом профилактической кардиологии (2022 г.) [53]. Согласно текущим рекомендациям для лечения НАЖБП (как стеатоза, так и стеатогепатита) УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сут. В метаанализах W. Zhang с соавт. (2020) и X. Lin с соавт. (2022) было показано, что УДХК достоверно снижает уровень печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП, а также уменьшает степень стеатоза [54, 55].

Однако применение УДХК показано пациентам и без синдрома цитолиза в рамках профилактики метаболически ассоциированных поражений билиарной системы при наличии билиарного сладжа, билиарной дисфункции, в качестве профилактики желчнокаменной болезни (ЖКБ) у больных при снижении массы тела после бариатрических операций [56].

По данным метаанализа УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина*



*Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía. Effect of ursodexychoic acid on glycemic markers: A systematic review and metaanalysis of clinical trials. LE Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144–149.

Рис. 1. Влияние приема УДХК на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина [58] / Effect of UDCA supplementation on glucose, glycated hemoglobin and insulin levels [58]

Степень снижения гликированного гемоглобина разными классами сахароснижающих препаратов*

Группа препаратов	Снижение HbA _{1c} на монотерапии
Бигуаниды (метформин)	1,0–2,0%
Тиазолидиндионы (пиоглитазон)	0,5–1,4%
Препараты сульфонилмочевины	1,0–2,0%
Меглитиниды	0,5–1,5%
Ингибиторы ДПП-4	0,5–1,0%
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8–1,8%
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	0,5–0,8%
Ингибиторы НГЛТ-2	0,8–0,9%
Инсулины	1,5–3,5%

Урсодезоксихолевая кислота — дополнительно снижение HbA_{1c} порядка 0,5% при неалкогольном стеатогепатите

*Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, 9-й выпуск (дополненный), Москва, 2019

Рис. 2. Степень снижения гликированного гемоглобина при приеме сахароснижающих препаратов различных классов [61] / Degree of decrease in glycated hemoglobin when taking sugar-reducing drugs of different classes [61]

Пациентам с НАЖБП с высокими сердечно-сосудистыми рисками рекомендована комбинированная терапия УДХК + статины. В мультицентровом наблюдательном исследовании РАКУРС добавление УДХК статистически значимо усиливало гипополипидемический эффект статинов и препятствовало статин-индуцированному росту печеночных трансаминаз [57]. Метаанализ Sánchez-García с соавт. (2018 г.) показал значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и концентрации инсулина после терапии УДХК, что свидетельствует о положительном влиянии УДХК на гомеостаз глюкозы как одного из главных факторов риска ССЗ (рис. 1) [58]. Степень снижения гликированного гемоглобина при приеме сахароснижающих препаратов различных классов представлена на рис. 2 [61].

Референтным препаратом УДХК как в Евросоюзе, так и в Российской Федерации является препарат Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Такой статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки [59].

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк по сравнению с препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа [60], показавшего, что Урсофальк был значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ = 3,183; 95% ДИ 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ = 4,614; 95% ДИ 2,881-7,388).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Ввиду того, что НАЖБП рассматривают в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий, своевременная диагностика, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП, позволят добиться снижения сердечно-сосудистых осложнений. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55: 434-438.
2. Murag S., Ahmed A., Kim D. Recent epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2021; 15: 206-16. DOI: 10.5009/gnl20127.
3. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Распространенность неалкогольной жировой болезни

печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21 (9): 3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.

Evsitfeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. V., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenkova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prischepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2022; 21 (9): 3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. (In Russ.)

4. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (6): 31-34.
5. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient and polyclinic practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 25 (6): 31-34. (In Russ.)
5. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003; 37: 1202-1219.
6. Byrne C. D., Targher G. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: Is universal screening appropriate? *Diabetologia.* 2016; 59: 1141-1144.
7. Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018; 67: 123-133.
8. Stahl E. P., Dhindsa D. S., Lee S. K., Sandesara P. B., Chalasani N. P., Sperling L. S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (8): 948-963. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.
9. Younossi Z. M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., AlQahtani S., Younossi I., Ahmed A., Racila A., Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19 (3): 580-589. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
10. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism.* 2016; 65: 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
11. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021; 50: 101122. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
12. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67: 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
13. Powell E. E., Wong V. W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021; 397: 2212-2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
14. Sanyal A. J., Harrison S. A., Ratziu V., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., Caldwell S., Shiffman M. L., Aguilar Schall R., Jia C., McColgan B., et al. The Natural History of Advanced Fibrosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data from the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019; 70: 1913-1927. DOI: 10.1002/hep.30664.
15. Lee C. M., Yoon E. L., Kim M., Kang B. K., Cho S., Nah E. H., Jun D. W. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology.* 2023; 79: 1393-1400. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000664.
16. Saiman Y., Duarte-Rojo A., Rinella M. E. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 529-544. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-020407.

17. Hassen G., Singh A., Belete G., Jain N., de la Hoz I., Camacho-Leon G. P., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus*. 2022; 14: e25495. DOI: 10.7759/cureus.25495.
18. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61: 1547-1554.
19. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J. Hepatol*. 2017; 67: 1265-1273.
20. Allen A. M., Hicks S. B., Mara K. C., et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in nonalcoholic fatty liver disease than obesity – a longitudinal cohort study. *J. Hepatol*. 2019; 71: 1229-1236.
21. Shea S., Lionis C., Atkinson L., Kite C., Lagojda L., Chaggar S. S., et al. Support needs and coping strategies in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A multidisciplinary approach to potential unmet challenges beyond pharmacological treatment. *Livers*. 2023. DOI: 10.3390/livers3010001.
22. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*. 2012; 56: 605-613.
23. Nouredin M., Jones C., Alkhouri N., Gomez E. V., Dieterich D. T., Rinella M. E.; NASHNET. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159 (5): 1985-1987. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.050.
24. Davyduke T., Tandon P., Al-Karaghoul M., et al. Impact of implementing a "FIB-4 first" strategy on a pathway for patients with NAFLD referred from primary care. *Hepatol. Commun*. 2019; 3: 1322-1333.
25. Srivastava A., Gailer R., Tanwar S., et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2019; 71: 371-378.
26. Papatheodoridis M., Hiriart J. B., Lupsor-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., Marra F., Thiele M., Markakis G., Payance A., Brodtkin E., Castera L., Papatheodoridis G., Krag A., Arena U., Mueller S., Cales P., Calvaruso V., de Ledinghen V., Pinzani M., Tsochatzis E. A. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021; 74 (5): 1109-1116. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.016.
27. Kudravalli P., John S. Nonalcoholic Fatty Liver. 2023 Apr 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 31082077.
28. Unalp-Arida A., Ruhl C. E. Liver fat scores predict liver disease mortality in the United States population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48: 1003-1016. DOI: 10.1111/apt.14967.
29. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15539-15548. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15539.
30. Chiriac S., Stanciu C., Gircleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singeap A. M., Cuciureanu T., Huiban L., Muzica C. M., Zenovia S., Nastasa R., Trifan A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 2021: 6696857. DOI: 10.1155/2021/6696857.
31. Cai J., Zhang X. J., Ji Y. X., Zhang P., She Z. G., Li H. Circ Res Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. 2020; 126: 679-704. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.
32. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020; 69 (9): 1691-1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
33. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
34. Targher G., Byrne C. D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016; 65 (3): 589-600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
35. Bonnet F., Gastaldello A., Pihan-Le Bars F., et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies *J Hypertens*. 2017; 35: 493-500. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001204.
36. Dongiovanni P., Paolini E., Corsini A., Sirtori C. R., Ruscica M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51 (7): e13519. DOI: 10.1111/eci.13519.
37. Byrne CD., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Feb;24 Suppl 2: 28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
38. Stols-Goncalves D., Hovingh G. K., Nieuwdorp M., Holleboom A. G. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30 (12): 891-902.
39. Salah H. M., Pandey A., Soloveva A., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., Moylan C. A., et al. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; 6 (11): 918-932.
40. Fudim M., Zhong L., Patel K. V., Khera R., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure among Medicare beneficiaries. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (22): e021654.
41. Lee J. I., Kim M. C., Moon B. S., Song Y. S., Han E. N., Lee H. S., Son Y., Kim J., Han E. J., Park H. J., Park S. E., Park C. Y., Lee W. Y., Oh K. W., Park S. W., Rhee E. J. The Relationship between 10-Year Cardiovascular Risk Calculated Using the Pooled Cohort Equation and the Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016; 31 (1): 86-92. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.1.86.
42. Janičko M., Veselý E., Leško D., Jarčuška P. Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. *Ann Hepatol*. 2013; 12 (4): 581-587.
43. Lee S., Kim K. W., Lee J., Park T., Khang S., Jeong H., et al. Visceral adiposity as a risk factor for lean non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (11): 3212-3218.
44. Samala N., Desai A., Vilar-Gomez E., Smith E. R., Gawrieh S., Kettler C. D., Pike F., Chalasani N. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (13): 2980-2988. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.046.
45. Bhanji R. A., Narayanan P., Moynagh M. R., Takahashi N., Angirekula M., Kennedy C. C., Mara K. C., Dierkhising R. A., Watt K. D. Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019; 25 (1): 14-24. DOI: 10.1002/lt.25346.
46. Cai C., Song X., Chen Y., Chen X., Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020; 14 (1): 115-126. DOI: 10.1007/s12072-019-09964-1.
47. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24: 44-54. DOI: 10.1111/dom.14569.
48. Duell P. B., Welty F. K., Miller M., Chait A., Hammond G., Ahmad Z., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (6): e168-185.
49. Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M. L., Lledó J. L., Cacho G., et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96: 60-73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008.
50. Perugorria M. J., Labiano I., Esparza-Baquer A., Marziani M., Marin J. J., Bujanda L., et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression Potential Solution for Treatment. *Dig Dis*. 2017; 35: 275-281. DOI: 10.1159/000450989.

51. Feldstein A. E., Canbay A., Angulo P., Taniai M., Burgart L. J., Lindor K. D., et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003; 125: 437–443. DOI: 10.1016/s0016-5085 (03)00907-7.
52. Amaral J. D., Viana R. J., Ramalho R. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res*. 2009; 50: 1721–1734. DOI: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
53. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Трошина Е. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Troshina E. A., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2022; 32 (4): 104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140> (In Russ.)
54. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020; 29: 696–705. DOI: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004.
55. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 16: 537–545. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605.
56. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020.
Maev I. V., Kucheryavy Yu. A., Andreev D. N. Liver and biliary tract in metabolic syndrome: a manual for doctors. M., 2020. (In Russ.)
57. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 48–52. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>.
Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., et al. The RACURS study: improving the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskiy arhiv*. 2014; 86 (12): 48–52. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>. (In Russ.)
58. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144–149. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
59. Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Лечащий Врач*. 2024; 4 (27): 71–76.
Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 71–76. (In Russ.)
60. Кучерявый Ю. А., Черёмушкин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5). DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429.
Kucheryavy Yu. A., Cheryomushkin S. V. Evaluation of therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogs in the dissolution of biliary sludge: a metaanalysis. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5). DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429. (In Russ.)
61. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019.
Clinical recommendations "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus". Edited by I. I. Dedov, I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu Mayorov. 9th ed. (supplemented). M., 2019. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Исайкина Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; isaikina_m_a@staff.sechenov.ru

Исайкина Олеся Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10; oisaykina@gnicpm.ru

Трушина Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Maria A. Isaikina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russia; isaikina_m_a@staff.sechenov.ru

Olesya Yu. Isaykina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for the Use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 01990, Moscow, Petroverigsky Lane, 10, Russian Federation, oisaykina@gnicpm.ru

Olga Yu. Trushina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russia; mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Поступила/Received 02.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 03.02.2025

Принята в печать/Accepted 05.02.2025

Оценка эффективности применения растительных средств в терапии пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. А. Ахмедов¹ ✉Л. Г. Вологжанина²О. А. Игумнова³Э. Н. Юкова⁴

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, v_akhmedov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

² Пермский государственный медицинский университет, Пермь, Россия, «ГАСТРОЦЕНТР», Пермь, Россия, ludovica@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

³ «ГАСТРОЦЕНТР», Пермь, Россия, samsonchik88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

⁴ «ГАСТРОЦЕНТР», Пермь, Россия, yukova.elvira@mail.ru

Резюме

Введение. При лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни пациенту обычно рекомендуют внести изменения в образе жизни и назначают лекарственные средства из семейства ингибиторов протонной помпы, однако резистентная к медикаментозным препаратам гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь становится все более распространенной проблемой. Помимо роста резистентности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни к терапии ингибиторами протонной помпы в последние годы все больше обсуждаются вопросы безопасности длительной терапии препаратами данной группы. В этой связи встает вопрос о поиске безопасных альтернативных путей избавления пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью от клинических проявлений заболевания на неосложненных стадиях течения.

Цель работы. Оценка эффективности использования растительного средства (БАД) Лив Лайвли у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы. Было обследовано 40 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, которые тестировались до и через один месяц после терапии растительным средством по опросникам RSI, GSRS (русскоязычная версия) и MOS SF-36.

Результаты. У обследованных пациентов через один месяц после проведения курса лечения растительным средством отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности таких пищеводных и внепищеводных симптомов заболевания, как осиплость или изменение голоса ($p = 0,000057$), покашливание, першение, образование слизи или постназальный затек, ощущение кома или инородного тела в горле, а также изжоги, жжения за грудиной, в области пищевода, боли за грудиной, расстройство пищеварения ($p = 0,000001$). По окончании лечения отмечалось статистически значимое снижение общей суммы баллов опросника GSRS, а также таких показателей, как абдоминальная боль, непосредственно синдром гастроэзофагеального рефлюкса, а также диспепсический синдром и синдром запора ($p = 0,000001$). Спустя один месяц после проведенной терапии отмечалось статистически значимое улучшение по таким показателям опросника SF-36, как состояние здоровья в целом и на сегодняшний момент ($p = 0,00001$), улучшение переносимости тяжелых физических нагрузок ($p = 0,00001$), а также общее физическое и эмоциональное состояние, показатель физической боли и склонности ощущать себя подверженным болезням ($p = 0,000012$).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, качество жизни, экстракт, плоды амлы, экстракт зеленого чая

Для цитирования: Ахмедов В. А., Вологжанина Л. Г., Игумнова О. А., Юкова Э. Н. Оценка эффективности применения растительных средств в терапии пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 21-26. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Evaluation of the effectiveness of the herbal preparations in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease

Vadim A. Akhmedov¹✉

Lyudmila G. Vologzhanina²

Oxana A. Igumnova³

Elvira N. Yukova⁴

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

² Perm State Medical University, Perm, Russia, "GASTROCENTER", Perm, Russia, ludovica@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

³ "GASTROCENTER", Perm, Russia, samsonchik88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

⁴ "GASTROCENTER", Perm, Russia, yukova.elvira@mail.ru

Abstract

Background. In the treatment of gastroesophageal reflux disease, patients are usually advised to make lifestyle changes and prescribe drugs from the proton pump inhibitor family, but drug-resistant gastroesophageal reflux disease is becoming an increasingly common problem. In addition to the growing resistance of gastroesophageal reflux disease to therapy with proton pump inhibitors, the safety of long-term therapy with drugs of this group has been increasingly discussed in recent years. In this regard, the question arises about finding safe alternative ways to get rid of clinical manifestations of the disease at uncomplicated stages of the course in patients with gastroesophageal reflux disease.

Objective. Evaluation of the effectiveness of the use of the herbal preparation (biologically active supplement) Liv Lively in patients with non-erosive reflux disease.

Materials and methods. 40 patients with non-erosive reflux disease were examined, who were tested before and 1 month after therapy with the herbal preparation using the RSI, GSRS (Russian version) and MOS SF-36 questionnaires.

Results. In the examined patients, 1 month after treatment with the herbal preparation, there was a statistically significant decrease in the intensity of such esophageal and extraesophageal symptoms of the disease as hoarseness or voice change ($p = 0.000057$), coughing, perspiration, mucus formation or postnasal congestion, a feeling of the foreign body in the, as well as heartburn, burning sensation behind the sternum, in the esophagus, chest pain, digestive disorder ($p = 0.000001$). After treatment, there was a statistically significant decrease in the total score of the GSRS questionnaire, as well as in such indicators as abdominal pain, gastroesophageal reflux disease syndrome itself, as well as dyspeptic syndrome and constipation syndrome ($p = 0.000001$). In 1 month after the therapy, there was a statistically significant improvement in such indicators of the SF-36 questionnaire as the state of health in general and at the moment ($p = 0.000001$), improved tolerance to heavy physical exertion ($p = 0.000001$), as well as the general physical and emotional state, the indicator of physical pain and the tendency to feel susceptible to diseases ($p = 0.000012$).

Keywords: gastroesophageal reflux disease, treatment, quality of life, extract, *Phyllanthus emblica*, *Camellia sinensis*

For citation: Akhmedov V. A., Vologzhanina L. G., Igumnova O. A., Yukova E. N. Evaluation of the effectiveness of the herbal preparations live lively in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 21-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.003>

Conflict of interests. Not declared.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое желудочно-кишечное заболевание, которое приводит к попаданию желудочного содержимого в пищевод. ГЭРБ, распространенность которой в США составляет 20%, оказывает значительное влияние на экономику и качество жизни пациентов [1]. Наиболее распространенным проявлением ГЭРБ является неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) — 30%, в то время как эрозивный эзофагит (ЭЭ) и пищевод Баррета встречаются у 6% и 12% пациентов соответственно [1].

При лечении ГЭРБ пациенту обычно рекомендуют внести изменения в образ жизни и назначают лекарственные

средства из семейства ингибиторов протонной помпы (ИПП), однако резистентная к медикаментозным препаратам ГЭРБ становится все более распространенной проблемой [1]. Помимо роста резистентности ГЭРБ к терапии ИПП в последние годы все больше обсуждаются вопросы безопасности длительной терапии препаратами данной группы [2, 3]. В частности, это касается снижения содержания магния в крови в ответ на прием ИПП [4], повышения риска развития синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, псевдомембранозного колита, переломов костей у пациентов, находящихся на терапии ИПП [5]. Исходя из этого, в ряде работ ставится под сомнение целесообразность эмпи-

рического применения ИПП у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ [6].

Что касается применения в терапии ГЭРБ прокинетики, то и у этой группы препаратов описан целый ряд побочных эффектов, в частности, повышение риска развития паркинсонизма и гиперпролактинемии, а также проаритмогенных эффектов [7, 8]. В связи с этим встает вопрос о поиске безопасных альтернативных путей излечения пациентов с ГЭРБ от клинических проявлений заболевания на неосложненных стадиях течения, что и послужило целью нашего исследования.

Целью данного исследования была оценка эффективности использования

растительного средства Лив Лайвли (биологически активная добавка к пище, не является лекарственным препаратом) у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 60 пациентов с ГЭРБ. Оценка ее наличия проводилась на амбулаторном приеме по опроснику ГЭРБ Q [9]. Пациентам предлагалось ответить на 6 вопросов. При выявлении более 8 баллов в сумме устанавливался диагноз ГЭРБ и пациент направлялся на фиброгастроудоденоскопию (ФГДС) для исключения ЭЭ и пищевода Барретта. Помимо наличия эрозивной ГЭРБ и пищевода Барретта, из исследования исключались пациенты, регулярно принимающие ИПП, а также с аллергической реакцией на компоненты растительного средства. После проведения ФГДС были отобраны 40 пациентов с НЭРБ, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которым затем на втором визите проводилась оценка индекса симптомов рефлюкса по опроснику RSI, для чего пациенту предлагалось ответить на 9 вопросов с оценкой ответов в диапазоне от 0 до 5 баллов, при этом за 0 принималось отсутствие симптома, а за 5 — очень выраженный симптом. Сумма более 13 баллов свидетельствовала о наличии у пациента патологических рефлюксов [10].



Все участники также тестировались по опроснику GSRS (русскоязычная версия), содержащему 15 вопросов с вариантами ответов от «не беспокоило» до «беспокоило очень сильно» [11]. Для оценки качества жизни пациенты тестировались по опроснику SF-36 [11]. После проведения тестирования всем пациентам назначался Лив Лайвли, по 1 капсуле (750 мг) 2 раза в день во время еды, содержащий стандартизованные экстракты плодов амлы (*Phyllanthus emblica*) и листьев зеленого чая (*Camellia sinensis*). Через один месяц после лечения проводился контрольный осмотр пациентов и тестирование по оценке качества жизни больных ГЭРБ (анкета MOS SF-36), индексу симптомов рефлюкса

са RSI, оценка по опроснику GSRS. Дизайн исследования представлен на рисунке. Статистическая обработка проведена с применением программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов было 16 мужчин (40%) и 24 женщины (60%). Средний возраст обследованных составил $37,3 \pm 2,3$ года. При тестировании пациентов по опроснику GERD Q по результатам баллов умеренная ГЭРБ выявлена у 4 пациентов (10%), выраженная — у 36 (90%). По общей сумме баллов у всех пациентов установлена ГЭРБ. Результаты оценки симптомов пациентов по опроснику RSI до и через

Таблица 1. Результаты тестирования пациентов по опроснику оценки индекса симптомов рефлюкса RSI [таблица составлена авторами] / Results of patient testing using the RSI reflux symptom index questionnaire [table compiled by the authors]

Параметр	До лечения		После лечения		p
	M ± σ	Me (Q1; Q2)	M ± σ	Me (Q1; Q2)	
Осиплость или изменение голоса	1,95 ± 1,96	1,5 (0; 4)	0,73 ± 0,96	0 (0; 2)	0,000057
Покашливание, першение	2,88 ± 1,52	3,5 (2; 4)	1,1 ± 0,97	1 (0; 2)	0,000001
Образование слизи или постназальный затек	2,63 ± 1,29	3 (2; 3)	0,88 ± 0,97	1 (0; 2)	0,000001
Трудности при глотании твердых или жидких веществ/таблеток	0,85 ± 1,39	0 (0; 1,5)	0,58 ± 1,0	0 (0; 1,5)	0,39
Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	1,53 ± 1,43	1,5 (0; 3)	1,0 ± 1,25	0,5 (0; 2)	0,09
Трудности при дыхании или эпизоды удушья/ларингоспазм	0,95 ± 1,43	0 (0; 1,5)	0,75 ± 1,1	0 (0; 2)	0,5
Длительные приступы кашля	0,88 ± 1,24	0 (0; 2)	0,53 ± 0,8	0 (0; 1)	0,13
Ощущение кома в горле или инородного тела	2,78 ± 1,39	3 (2; 4)	0,78 ± 0,73	1 (0; 1)	0,000001
Изжога, ощущение жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	3,93 ± 1,05	4 (3; 5)	1,43 ± 1,1	1 (1; 2)	0,000001
Сумма баллов	18,2 ± 8,2	17 (13; 22,5)	7,8 ± 5,5	6 (3; 13)	0,000001

Примечание. Сравнение групп проведено с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Таблица 2. **Результаты тестирования пациентов по опроснику GSRS [таблица составлена авторами]** / Results of patient testing using the GSRS questionnaire [table compiled by the authors]

Параметр	До лечения		После лечения		p
	M ± σ	Me (Q1; Q2)	M ± σ	Me (Q1; Q2)	
Сумма баллов общая	46,2 ± 11,8	45 (36; 56,5)	21,7 ± 7,0	20,5 (18; 22,5)	0,000001
Абдоминальная боль (сумма № 1, 4, 5)	11,5 ± 5,0	11 (7,5; 16,5)	4,7 ± 1,8	5 (3; 5)	0,000001
Синдром ГЭР (сумма № 2, 3)	10,3 ± 2,7	10 (8; 13)	3,35 ± 1,35	3 (2; 4)	0,000001
Диспепсический синдром (сумма № 6, 7, 8, 9)	14 ± 5,4	13 (10,5; 18,5)	6,3 ± 3,2	5 (4; 7)	0,000001
Диарейный синдром (сумма № 11, 12, 14)	5,3 ± 2,7	5 (3; 7)	4,0 ± 2,0	3 (3; 4)	0,69
Синдром запора (сумма № 10, 13, 15)	5 ± 3,3	4 (3; 5)	3,35 ± 0,8	3 (3; 3)	0,0012

Примечание. Сравнение групп проведено с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Таблица 3. **Результаты тестирования пациентов по опроснику SF-36 [таблица составлена авторами]** / Results of patient testing using the SF-36 questionnaire [table compiled by the authors]

Параметр	До лечения		После лечения		p
	M ± σ	Me (Q1; Q2)	M ± σ	Me (Q1; Q2)	
1. В целом вы оцениваете состояние своего здоровья как...	4,42 ± 0,5	4 (4; 5)	2,5 ± 0,85	2 (2; 3)	0,00001
2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?	4,4 ± 0,71	4,5 (4; 5)	2,35 ± 0,8	2 (2; 3)	0,00001
3. Насколько ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?	2,9 ± 0,92	3 (2; 3)	1,6 ± 0,64	1,5 (1; 2)	0,000002
4. Насколько сильную физическую боль испытывали за последние 4 недели?	3,4 ± 1,1	4 (2,5; 4)	1,5 ± 0,64	1 (1; 2)	0,000001
5. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала вам заниматься вашей обычной работой, включая работу вне дома и по дому?	2,6 ± 0,9	3 (2; 3)	1,4 ± 0,64	1 (1; 2)	0,000001
6. Как часто в последние 4 недели ваше физическое или эмоциональное состояние мешало вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т. п.	2,8 ± 0,85	3 (2; 3)	4,4 ± 0,7	5 (4; 5)	0,000001

Примечание. Сравнение групп проведено с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

1 месяц после проведенного лечения представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у обследованных пациентов через один месяц после проведения лечения растительным средством Лив Лайвли отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности таких пищеводных и внепищеводных симптомов заболевания, как осиплость или изменение голоса, покашливание, першение, образование слизи или постназальный затек, ощущение кома или инородного тела в гортани, изжоги, жжения за грудиной, в области пищевода, а также боль за грудиной, расстройство пищеварения. Также отмечалось снижение интенсивности остальных симптомов, однако оно было статистически не значимым. Обращает на себя внимание общее снижение суммы баллов с $18,2 \pm 8,2$ до лечения до $7,8 \pm 5,5$ — после его окончания ($p = 0,000001$).

При оценке пациентов по опроснику GSRS нами проведен анализ суммы

баллов, отражающих наличие абдоминального синдрома, непосредственно синдрома ГЭР, диспепсического синдрома, синдрома диареи и запора у пациентов. При этом были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, у обследованных пациентов с НЭРБ после проведения лечения отмечалось статистически значимое снижение по общей сумме баллов опросника GSRS, а также по таким показателям, как абдоминальная боль, непосредственно синдром ГЭР, а также диспепсический синдром и синдром запора.

При проведении анализа показателей качества жизни пациентов с НЭРБ по опроснику SF-36 были выявлены следующие особенности (табл. 3).

Как видно из представленной табл. 3, у пациентов с НЭРБ спустя один месяц после проведенной терапии отмечалось статистически значимое улучшение по таким показателям, как состояние здоровья в целом и на сегодняшний

момент ($p = 0,00001$), улучшение переносимости тяжелых физических нагрузок ($p = 0,00001$). Также статистически значимое улучшение было выявлено по таким аспектам, как общее физическое и эмоциональное состояние, показатели физической боли и склонности ощущать себя подверженным болезням ($p = 0,000001$).

Phyllanthus emblica Linn, представитель семейства молочайных, являющийся основным компонентом растительного средства Лив Лайвли, широко распространен в большинстве тропических и субтропических стран. Он произрастает в экваториальной Юго-Восточной Азии и встречается в смешанных лесах тропических и субтропических регионов на высотах от 150 до 1400 метров [12]. Многочисленные исследования доказали терапевтические свойства различных экстрактов и растительных препаратов *P. emblica*. *P. emblica* приписывается целый ряд хорошо

зарекомендовавших себя полезных эффектов для здоровья и фармакологической активности, а именно антиоксидантное, гепато- и нейропротекторное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, кислотоподавляющее и антигиперлипидемическое действие [13]. Были отмечено, что *P. emblica* уменьшает тяжесть и частоту срыгиваний и изжоги, усиливает пищеварение, всасывание и усвоение пищи, а также оказывает регулирующее влияние при легкой и умеренно повышенной кислотности желудочного сока [13].

Специфическая химическая структура катехинов экстракта листьев зеленого чая (*Camellia sinensis*) — второго компонента, входящего в Лив Лайвли, оказывает значительное влияние на антиоксидантную способность [14]. Основные функции катехинов заключаются в поглощении активных форм кислорода, ингибировании образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что антиоксидантная активность катехинов, содержащихся в зеленом чае, и их значительное влияние на профилактику многих заболеваний во многом зависят от наличия структурных групп в молекулах, а также от количества гидроксильных групп [14].

Зеленый чай может оказывать профилактическое действие при различных заболеваниях пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, а также поджелудочной, молочной и предстательной желез. Сочетание кислотоподавляющих, антиоксидантных и противовоспалительных свойств растительного препарата Лив Лайвли позволяет объяснить значительное улучшение у пролеченных пациентов с НЭРБ, а именно статистически значимое уменьшение интенсивности как пищеводных, так и внепищеводных симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Следовательно, назначение растительного средства Лив Лайвли пациентам с неосложненной неэрозивной рефлюксной болезнью может быть хорошей альтернативой применению ИПП и прокинетиков для купирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Shaqran T. M., Ismael M. M., Alnuaman A. A., Al Ahmad F. A., Albalawi G. A., Almubarak J. N., AlHarbi R. S., Alaqidi R. S., AlAli Y. A., Alfawaz K. S., Daghriri A. A. Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review.

Cureus. 2023; 15 (10): e47420. DOI: 10.7759/cureus.47420.

2. Hastrup P. F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbol D. E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 123 (2): 114-121. DOI: 10.1111/bcpt.13023.
3. Castellana C., Pecere S., Furnari M., Telese A., Mattei M. V., Haidry R., Eusebi L. H. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. Pol Arch Intern Med. 2021; 131 (6): 541-549. DOI: 10.20452/pamw.15997.




Оптимайзер здоровья





- ✓ Помогает предотвращать изжогу
- ✓ Улучшает качество жизни пациентов с НЭРБ*
- ✓ Мягко устраняет запор
- ✓ Способствует лучшему усвоению питательных веществ
- ✓ Поддерживает иммунную систему организма
- ✓ Способствует повышению уровня энергии

Поддерживает пищеварительную систему!

*НЭРБ - неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Edge Pharma +7 (495) 936-41-45 info@edgepharma.ru www.edgepharma.ru

№ свидетельства о госрегистрации: № AM.01.07.01.003.R.001499.09.23 ОТ 19.09.2023

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ПЕКААМА

4. Gommers L. M. M., Hoenderop J. G. J., de Baaij J. H. F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022; 235 (4): e13846. DOI: 10.1111/apha.13846.
 5. Kieckea A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep*. 2023; 75 (4): 791-804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x.
 6. Fossmark R., Ness-Jensen E., Sørdaal Ø. Is empiric proton pump inhibition in patients with symptoms of extraesophageal gastroesophageal reflux justified? *BMC Gastroenterol*. 2023; 23 (1): 303. DOI: 10.1186/s12876-023-02945-7.
 7. Kim E., Kim S., Suh H. S. Use of gastrointestinal prokinetics and the risk of parkinsonism: A population-based case-cross-over study. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2023; 32 (12): 1378-1386. DOI: 10.1002/pds.5668.
 8. Junqueira D. R., Bennett D., Huh S. Y., Casañas I., Comabella C. Clinical Presentations of Drug-Induced Hyperprolactinaemia: A Literature Review. *Pharmaceut Med*. 2023; 37 (2): 153-166. DOI: 10.1007/s40290-023-00462-2.
 9. Fauzi A., Simadibrata D. M., Friska D., Syam A. F. COVID-19 Pandemic is Associated With Increased Prevalence of GERD and Decreased GERD-related Quality of Life: Analysis From 9800 Participants in the Indonesian GERD-Q Study. *J Clin Gastroenterol*. 2024; 58 (4): 324-329. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001923.
 10. Nacci A., de Bortoli N., Capobianco S., Simoni F., Giusti T., Visaggi P., Barillari M. R., Savarino E. V., Frazzoni M., Berrettini S., Fattori B., Bastiani L. The Revised Reflux Symptom Index (R-RSI): Development, Internal and External Validation Study. *Folia Phoniatri Logop*. 2024; 18: 1-13. DOI: 10.1159/000540233.
 11. Барышников Н., Белоусова Л., Петренко В., Павлова Е. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных. *Врач*. 2013; 7: 62-65. *Baryshnikova N., Belousova L., Petrenko V., Pavlova E.* Assessment of quality of life in gastroenterological patients. *Vrach* 2013; 7: 62-65. (In Russ.)
 12. Prananda A. T., Dalimunthe A., Harahap U., Simanjuntak Y., Peronika E., Karosekali N. E., Hasibuan P. A. Z., Syahputra R. A., Situmorang P. C., Nurkolis F. *Phyllanthus emblica*: a comprehensive review of its phytochemical composition and pharmacological properties. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1288618. DOI: 10.3389/fphar.2023.1288618.
 13. Mal A., Meena D. S. *Phyllanthus emblica*: a herbal remedy for healthy life. *ECS Trans*. 2022; 107 (1): 3199-3206. DOI: 10.1149/10701.3199ecst.
 14. Musial C., Kuban-Jankowska A., Gorska-Ponikowska M. Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (5): 1744. DOI: 10.3390/ijms21051744.
- Сведения об авторах:**
- Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru
- Вологжанина Людмила Георгиевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; директор, Общество с ограниченной ответственностью «ГАСТРОЦЕНТР»; Россия, 614068, Пермь, ул. Попова, 27; ludovica@mail.ru
- Игумнова Оксана Александровна**, к.м.н., главный врач, Общество с ограниченной ответственностью «ГАСТРОЦЕНТР»; Россия, 614068, Пермь, ул. Попова, 27; samsonchik88@mail.ru
- Юкова Эльвира Николаевна**, гастроэнтеролог, Общество с ограниченной ответственностью «ГАСТРОЦЕНТР»; Россия, 614068, Пермь, ул. Попова, 27; yukova.elvira@mail.ru
- Information about the authors:**
- Vadim A. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru
- Lyudmila G. Vologzhanina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia; Director, "GASTROCENTER" Limited Liability Company; 27 Popova str., Perm, 614068, Russia; ludovica@mail.ru
- Оксана А. Igumnova**, Cand. of Sci. (Med.), Head Physician, "GASTROCENTER" Limited Liability Company; 27 Popova str., Perm, 614068, Russia; samsonchik88@mail.ru
- Elvira N. Yukova**, gastroenterologist, "GASTROCENTER" Limited Liability Company; 27 Popova str., Perm, 614068, Russia; yukova.elvira@mail.ru
- Поступила/Received 10.12.2024**
- Поступила после рецензирования/Revised 20.01.2025**
- Принята в печать/Accepted 22.01.2025**

Синдром Циве: история эпонима, описание случая

В. В. Балуцкий¹ ✉

С. В. Ковалев²

¹ 1586 военный клинический госпиталь, Подольск, Россия, viktor-baluckij@yandex.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-0353-795X>

² 1586 военный клинический госпиталь, филиал № 4, Смоленск, Россия, Serkof@mail.ru,

<https://orcid.org/0009-0006-2162-2388>

Резюме

Введение. В 1958 году американский врач Лесли Циве сначала представил на конференции, а затем описал оригинальный гепатологический синдром, наблюдавшийся им в серии клинических случаев. Впоследствии данная патология получила название «синдром Циве». Заболевание отмечается у некоторых пациентов с алкогольной болезнью печени и имеет триаду признаков: желтуху, дислипидемию (гиперхолестеринемию и/или гипертриглицеридемию) и гемолитическую анемию. Помимо того, нередко в дебюте заболевания отмечаются гипертермия и абдоминальный болевой синдром, иногда имитирующий острую хирургическую патологию. Как правило, данные проявления развиваются при алкогольных эксцессах у пациента с имеющимися алкогольными изменениями печени (от стеатоза до начальных проявлений цирроза) и имеют достаточно доброкачественное течение. Несмотря на нередко яркую манифестацию, данные проявления проходят или уменьшаются в течение нескольких недель при условии воздержания от алкоголя. Первое время после описания синдрома медицинская общественность скептически относилась к триаде признаков, не исключая их случайное сочетание. Однако впоследствии появились описания схожих наблюдений в авторитетных медицинских источниках; начали появляться работы, раскрывающие патогенетические механизмы (и взаимосвязи) триады наблюдаемых симптомов в синдроме Циве. В настоящее время синдром Циве занял свое место в клинической гепатологии. Он является достаточно редким, поэтому необходимость информирования клиницистов о данной патологии остается актуальной.

Заключение. В статье представлен клинический случай синдрома Циве у пациента Б., 29 лет, протекавший с характерной триадой признаков с последующим их нивелированием в течение четырех недель.

Ключевые слова: синдром Циве, желтуха, гиперлипидемия, гемолитическая анемия

Для цитирования: Балуцкий В. В., Ковалев С. В. Синдром Циве: история эпонима, описание случая. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 27-31. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Zieve syndrome: the history of the eponym, the description of the case

Viktor V. Balutsky¹ ✉

Sergei V. Kovalev²

¹ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia, viktor-baluckij@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0353-795X>

² 1586 Military Clinical Hospital, branch 4, Smolensk, Russia, Serkof@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2162-2388>

Abstract

Background. In 1958, the American physician Leslie Zieve first presented at a conference, and then described the original hepatological syndrome, which he observed in a series of clinical cases – and subsequently this pathology was called "Zieve syndrome". The disease is noted in some patients with alcoholic liver disease and has a triad of signs: jaundice, dyslipidemia (hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia) and hemolytic anemia. In addition, hyperthermia and abdominal pain syndrome, which sometimes imitates acute surgical pathology, are often noted at the beginning of the disease. As a rule, these manifestations develop in the case of alcoholic excesses in a patient with existing alcoholic liver changes (from steatosis to initial manifestations of cirrhosis of the liver), and tend to have a fairly benign course – despite the often vivid manifestation, the existing manifestations pass or decrease within a few weeks, provided abstinence from alcohol. At first, after the description of the syndrome, the medical community was skeptical about the triad of signs, not excluding their accidental combination. However, later, descriptions of similar observations appeared in reputable medical sources; works began to appear revealing the pathogenetic mechanisms (and interrelations) of the triad of observed symptoms in Zieve syndrome. Nowadays, the Zieve syndrome has taken its place in clinical hepatology. It is quite rare, so the need to inform about this pathology among clinicians remains relevant.

Conclusion. The article presents a clinical case of Zieve syndrome in patient B., 29 years old, which proceeded with a typical triad of signs, followed by their leveling for four weeks.

Keywords: Zieve syndrome, jaundice, hyperlipidemia, hemolytic anemia

For citation: Balutsky V. V., Kovalev S. V. Zieve syndrome: the history of the eponym, the description of the case. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 27-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.004>

Conflict of interests. Not declared.

В 1958 году, на 38-й ежегодной сессии Американской коллегии врачей в Бостоне, доктор Госпиталя ветеранов в Миннеаполисе Лесли Циве (Leslie Zieve) выступил с докладом о необычном варианте течения алкогольного поражения печени. В том же году он опубликовал статью в журнале [1], где описал истории болезней двадцати пациентов, наблюдавшихся им на протяжении предшествующих восьми лет. В последующем патология получила эпонимическое название по имени автора — синдром Циве (СЦ). В отечественной литературе встречается альтернативный вариант транслитерации — синдром Зиве.

В основе СЦ лежит триада проявлений, наблюдаемых у пациентов с алкогольной болезнью печени:

- желтуха;
- дислипидемия;
- гемолитическая анемия.

В своей статье Циве отметил также другие особенности заболевания, в последующем подтвержденные и другими исследователями. Обычно патология протекает с повышением температуры тела и болью в эпигастрии, зачастую имитирующей хирургическую патологию. Несмотря на выраженные клиничко-лабораторные изменения в начале манифестации, заболевание обычно имеет благоприятное течение и в срок до нескольких недель разрешается на фоне воздержания от алкоголя.

Спустя 25 лет после первого описания Лесли Циве опубликовал статью [2], где подвел своеобразный итог изучения СЦ, отметив, что первоначально обнаруженная им патология была встречена скептически. Ряд авторов сомневался в неслучайном сочетании симптомов триады, а о болезни упоминали как о «так называемом синдроме Циве». Лишь спустя еще четыре года, после публикации о шести схожих случаях в Государственном госпитале ветеранов в Роки-Хилле (Коннектикут, США)

[3, 4], СЦ получил своеобразное право на существование и был принят как реально существующая оригинальная клиническая единица.

В первые десятилетия после описания, в 1960–1970-х, вышел целый ряд статей, в которых обсуждались патогенетические механизмы клинических проявлений, наблюдаемых при синдроме Циве. В последующем в литературе в основном встречаются презентации случаев этой патологии. В работе S. Shukla и соавт. [5] указано, что с момента описания вышло около 200 статей о СЦ. В статье M.-S. Liu и соавт. [6], проанализировавших 120 работ по СЦ из базы данных PubMed (после удаления дублирующих статей), отмечена своеобразная особенность: три четверти статей были опубликованы на других языках, кроме английского; любопытна и динамика выхода работ с 1958 по 2017 гг.: 79 — в первые 20 лет, 30 — в последующие 20 лет и только 11 — в последнее десятилетие.

СЦ считается редкой патологией [7]: во многих статьях имеется отсылка к работе J. Неск и соавт. [8], где данный синдром обнаруживался с частотой 1:1600 по отношению ко всем госпитализациям. Редкость заболевания часто сочетается (а возможно, в ряде случаев и объясняется) недостаточным знакомством клиницистов с данной патологией [9]. Практически во всех статьях, посвященных СЦ, указывается, что патогенез его основных проявлений изучен недостаточно [10]. По сути, СЦ является одним из оригинальных проявлений алкогольной болезни печени (АБП). Сам Циве при описании своих 20 пациентов определял у большинства из них наличие алкогольного стеатоза, правда, у части обнаруживал «минимальные проявления цирроза печени (ЦП)». В последующих работах других авторов при выполнении пункции печени обычно обнаруживалась картина стеатоза или гепатита алкогольного генеза [3, 5, 9, 11].

Из основной триады признаков наиболее понятной по механизму происхождения является желтуха. В ее основе лежит гипербилирубинемия двойного генеза — как проявление холестаза в результате алкогольного поражения печени и гемолиза [3, 6]. Уровни общего, а также прямого и непрямого билирубина могут колебаться при СЦ в значительных пределах. Отмечено, что на фоне соблюдения абстиненции желтуха проходит в течение 2–4 недель. Своеобразный двойной вариант гипербилирубинемии при СЦ может приводить к тому, что используемые при АБП прогностические шкалы (индекс Маддрея, шкала Лилля) могут привести к ложно завышенным показателям и в ряде случаев индуцировать напрасное назначение глюкокортикоидов [12].

Дислипидемия при СЦ носит преходящий характер и может исчезать уже через несколько недель после манифестации [10]. Предположительно, в ее основе может лежать массивная мобилизация липидов из печени, перегруженной жирами вследствие стеатоза [1]. В последующем обсуждался механизм возможного нарушения регуляции уровня липидов в крови, вызванного повреждением глюкагон-синтезирующих альфа-клеток поджелудочной железы [13], так как не исключается и параллельное поражение алкоголем поджелудочной железы. Высказано мнение о возможности дефицита липопротеидлипазы у пациентов с СЦ [14].

Происхождение гемолиза сам отец эпонима предположительно связывал с присутствием аномальных липидов, вероятно, лизолецитина [1]. В 1968 г. Balcerzak и соавт. [15] описали шесть пациентов с СЦ, у которых при переливании взвеси эритроцитов от здоровых доноров гемолизировались как аутологичные, так и донорские эритроциты. В последующем при данном синдроме также был выявлен дефицит витамина Е, который снижает уровень полиненасыщенных жирных кислот



Доктор Лесли Циве / Dr. Leslie Zieve

и вызывает окисление восстановленного глутатиона в эритроцитах [12], приводя к нестабильности пируваткиназы [16] и повреждению оболочки эритроцитов с последующим гемолизом [6, 10, 14, 17]. Следует отметить, что гемолитическая анемия при СЦ является Кумбс-негативной, что предполагает отсутствие в ее основе аутоиммунного механизма и, соответственно, не требует применения стероидов для лечения проявлений гемолиза [6, 17]. Обращает на себя внимание тот факт, что при описании ряда случаев [5, 7] диагностированного СЦ отмечалась тенденция к гиперхромной анемии (тем не менее при подтверждении гемолиза) — вероятно, это связано с часто встречающимся при злоупотреблении алкоголем витаминодефицитом, не имеющим прямого отношения к изменениям в крови при СЦ.

Некоторые авторы описывают случаи неполной триады при СЦ — без дислипидемии или гемолитической анемии [10]. Насколько в данных случаях правомерно диагностирование СЦ — вопрос дискуссионный.

Из клинических проявлений у пациентов с СЦ часто отмечаются тошнота, рвота, диспепсические явления, повышение температуры тела. Особо необходимо отметить наличие абдоминальной боли. Сам Лесли Циве отмечал ее у всех 20 пациентов из первого описания, указывая на отсутствие при этом хирургической патологии [1]. Однако ряд авторов впоследствии наблюдали частое проявление при СЦ сочетанного поражения поджелудочной железы вплоть до манифестации острого панкреатита [6, 18]; в литературе даже встречается идея о возможном расширении триады СЦ до тетрады за счет включения проявлений панкреатита [19].

В результатах лабораторных исследований отмечается анемия разной степени выраженности вследствие гемолиза — с этим же связано повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ретикулоцитоз; реакция Кумбса при этом, как правило, отрицательная. Отмечается повышение уровня:

- общего билирубина с преобладанием прямого;
- щелочной фосфатазы (ЩФ) как отражение холестаза;
- гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) как следствие холестаза и алкогольного повреждения печени;
- трансаминаз, обычно с преобладанием аспартатаминотрансферазы (АСТ). Отражением дислипидемии является высокий уровень холестерина и/или триглицеридов сыворотки крови.

Течение заболевания обычно доброкачественное, а его основные проявления разрешаются в течение 2-6 недель на фоне симптоматического лечения при обязательном соблюдении воздержания от алкоголя [6]. В редких случаях при значительной анемии показаны гемотрансфузии. Описаны единичные случаи неблагоприятных сочетаний с другими клиническими проявлениями (тяжелые миалгии, поражение артерии сетчатки, порфириурия), которые, вероятно, носят случайный характер. Подозревать СЦ следует при нетипичном течении АБП, сопровождающейся появлением и (или) нарастанием нормохромной анемии, не связанной с кровотечением, а также дислипидемией. Контроль уровня холестерина и триглицеридов рекомендован при манифестации желтухи у больных АБП, так как при СЦ она может носить кратковременный характер.

Дифференциальный диагноз между обычным течением алкогольного гепатита и СЦ приведен в табл. 1.

О самом отце эпонима — Лесли Циве (1915–2000) доступной информации довольно мало; оригинальный очерк о нем и некоторые фотографии можно найти в статье А. Reuben [20]. Родился Лесли Циве в Миннеаполисе (США), окончил медицинский институт, после чего продолжил обучаться в ординатуре Филадельфийского университета. Во время Второй мировой войны был призван в действующую армию (1943–1946 гг.), находился на Европейском театре военных действий, получил звание майора, служил хирургом в военном госпитале. После демобилизации вернулся в родной Миннеаполис, где продолжил работу в Госпитале ветеранов. Был сотрудником Американской коллегии врачей и членом Центра клинических исследований Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. Круг интересов Циве был широк и отнюдь не замыкался на патологии печени — длительное время он возглавлял отдел радиоизотопных исследований, затем был одним из руководителей всех научных исследований и куратором молодых ученых. «Сострадательный, ориентированный на семью человек, строгий в интеллектуальном и энергичный в терапевтическом плане, он был прекрасным преподавателем и популярным врачом общей практики, который поощрял молодых исследователей, проводивших захватывающие изыскания во всех областях внутренней медицины» (цит. по А. Reuben [20]).

Таблица 1. Сравнительная характеристика алкогольного гепатита и СЦ (по М.-Х. Liu [6] и F. Senatore [9]) / Comparative characteristics of alcoholic hepatitis and Zieve syndrome (M.-X. Liu [6], F. Senatore [9])

Проявление	Алкогольный гепатит	Синдром Циве
Злоупотребление алкоголем	+	+
Абдоминальная боль	Редко	Часто
Желтуха	+	+
Билирубин	+	++
Анемия	Макроцитарная, В ₁₂ /фолиево-дефицитная	Нормохромная, гемолитическая
Гиперлипидемия	Нет	Да
Прогноз	Вплоть до неблагоприятного	Относительно благоприятный

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Б., 29 лет, поступил в филиал № 4 ФГКУ «1586 ВКГ» Министерства обороны РФ (Смоленск) 23.07.2024 г. с жалобами на общую слабость, желтушное окрашивание склер и кожных покровов, отечность стоп. Также отмечался дискомфорт в эпигастрии, повышение температуры тела до 38 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что в последние два месяца до госпитализации практически ежедневно (!) употреблял до 4-6 банок энергетиков; крепкие алкогольные напитки употреблял «по выходным дням» (об объеме употребляемых алкогольных напитков сообщал чрезвычайно кратко — «как все», старался уходить от вопроса; в последующие дни в процессе общения упоминал о злоупотреблении алкоголем). На этом фоне за несколько дней до госпитализации отметил появление желтушного окрашивания кожи и склер. Был госпитализирован с подозрением на вирусный гепатит.

При осмотре отмечалось интенсивное желтушное окрашивание склер и кожи. На лице, преимущественно в области скул, — единичные телеангиоэктазии. Пульс — 84 в мин, артериальное давление — 110/70 мм рт. ст., частота дыхательных движений — 17 в мин. Небольшая отечность стоп и голеней. Нижний край печени пальпировался на 5 см ниже края реберной дуги; селезенка не пальпировалась.

По результатам отрицательных серологических анализов на вирусные гепатиты предварительный инфекционный диагноз был снят.

В процессе обследования у пациента выявлялась среднетяжелая анемия (эритроциты — $2,44 \times 10^{12}/л$, Hb — 85 г/л). При поступлении больного с учетом тенденции к гиперхромии (средний объем эритроцитов — MCV составлял 98 фл при норме до 100, средняя концентрация гемоглобина MCH — 34,8 пг) была начата стартовая терапия цианкобаламином и фолиевой кислотой (поэтому в последующем анализ крови на витамин B₁₂ и фолаты не проводился); тем не менее с конца первой недели на фоне данной терапии отмечалась вторая волна снижения уровня гемоглобина (минимально до 83 г/л) длительностью около недели. По результатам обследований (фиброгастродуоденоскопия, анализы кала на скрытую кровь) было исклю-

Таблица 2. Динамика результатов анализов пациента Б. [таблица составлена авторами] / Dynamics of patient B. test results [table compiled by the authors]

Показатель	Референтные значения	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	31-е сутки
Гемоглобин	120-160 г/л	85	84	88	104	122
Билирубин общий	До 17 ммоль/л	417	73	59	34,8	20,2
Холестерин	2,8-6,2 ммоль/л	10,4	11,7	11,0	7,8	6,8
Триглицериды	До 2,3 ммоль/л	2,11	2,51	1,97	—	2,09
Амилаза	28-100 ед/л	65	—	114	—	142
АЛТ	5-40 ед/л	116	160	121	115	55
АСТ	5-37 ед/л	195	102	55	32	24
ГГТП	11-50 ед/л	927	929	637	342	157
ЩФ	98-275 ед/л	1112	750	614	385	340
Альбумин	34-60 г/л	25,0	28,2	32,1	35,2	43,0

чено желудочно-кишечное кровотечение. С учетом повышенного уровня ЛДГ и высокого ретикулоцитоза (до 38%) был заподозрен гемолитический характер анемии. Проведенная проба Кумбса (прямая, непрямая) дала отрицательный результат, нормальным был уровень железа сыворотки крови (21 мкмоль/л). Нормализация показателей красной крови была отмечена только к концу четвертой недели лечения (Hb — 124 г/л). В показателях коагулограммы отклонения от нормы не отмечались.

В биохимическом анализе крови при поступлении обращало на себя внимание повышение уровня билирубина (общий — 417 мкмоль/л, прямой — 139 мкмоль/л), гипертрансаминаземия с преобладанием АСТ (аланинаминотрансфераза, АЛТ — 116 ед/л, АСТ — 195 ед/л; в процессе лечения наблюдалась конверсия с преобладанием АЛТ), повышение ЩФ до 1112 ед/л (максимальный подъем — до 1269 ед/л, норма — до 275), ГГТП — до 927 ед/л (максимальный подъем до 1324 ед/л, норма до 50). Отмечалась дислипидемия: при поступлении общий холестерин составлял 10,4 ммоль/л (максимально — до 16,9 ммоль/л при норме до 6,2; повышение было за счет липопротеидов низкой плотности); уровень триглицеридов при поступлении был в норме, в процессе лечения максимальное их значение поднималось до 4,35 ммоль/л (норма — до 2,3). Уровень альфа-амилазы крови при поступлении был в норме (65 ед/л при норме до 100), однако в последующем отмечалось стойкое повышение с наибольшим показателем 136 ед/л. Отклонений остальных биохимических показателей не отмеча-

лось за исключением гипопроteinемии и гипоальбуминемии, постепенно нивелировавшихся без инфузий альбумина.

Основные показатели гемоглобина и биохимических анализов крови пациента Б. приедены в табл. 2.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) выявлялась гепатомегалия (нижний край печени доходил практически до крыла подвздошной кости, размерами 28×12 см, контуры четкие, неоднородной структуры, плотностью от -9 HU до +27 HU), признаки стеатоза печени. В последующем, в динамике ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ ОБП, отмечалось небольшое увеличение поджелудочной железы с неоднородностью ее структуры, что расценивалось как косвенные признаки острого панкреатита.

С учетом появления у пациента, злоупотреблявшего алкоголем и энергетическими напитками, АБП с высокой гипербилирубинемией в сочетании с дислипидемией и анемией гемолитического характера был диагностирован СЦ.

Проводилась терапия: гепатопротекторы (Гептрал в капсулах, Фосфоглив в/в, таблетки урсодезоксихолевой кислоты — 750 мг/сут), преднизолонотерапия (с 45 мг/сут по ускоренной снижающей схеме), инфузионная дезинтоксикационная терапия (Ремаксол; глюкоза с витамином С), витаминотерапия (цианкоболамин, фолиевая кислота и витамин В₁), гастропротекция (фамотидин в/в), ферменты (панкреатин) и антисекреторная терапия (октреотид п/к).

На фоне лечения к четвертой неделе госпитализации наступила нормализация уровня гемоглобина (Hb — 122 г/л),

а также билирубина и ферментов (общий билирубин — 20,2 мкмоль/л, АЛТ — 55 ед/л, АСТ — 27 ед/л, ЩФ — 340 ед/л, ГГТП — 157 ед/л), снижение уровня холестерина и нормализация триглицеридов (6,8 ммоль/л и 2,09 ммоль/л соответственно), сохранялся повышенный уровень амилазы крови (142 ед/л). Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Особенностью данного случая было возникновение признаков СЦ у пациента, злоупотреблявшего алкоголем в сочетании с энергетическими напитками. Возможно, подобная комбинация (либо только энергетические напитки) способствует манифестации СЦ (а не только алкоголь в чистом виде): учитывая широкое распространение в последнее время энергетиков, данный факт исключать не следует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Циве является редким вариантом АБП, проявляющимся триадой признаков — желтухой, дислипидемией и гемолитической анемией. Редкость заболевания (1:1600 госпитализированных больных) коррелирует с малой осведомленностью клиницистов о данной патологии. Особенностью СЦ является его преимущественно доброкачественное течение, при котором основные клинические проявления обычно нивелируются на фоне воздержания от алкоголя в течение 2–6 недель. Часто наблюдаемые при СЦ выраженные боли в животе обычно не связаны с хирургической патологией; знание синдрома может уберечь от ненужного оперативного вмешательства. Высокий уровень билирубина носит комбинированный характер (холестаза, гемолиз), поэтому применение стандартных прогностических шкал для алкогольных поражений печени (индекс Маддрей, шкала Лилля) может привести к завышению результатов и ненужному в ряде случаев назначению глюкокортикоидов. Представленный клинический случай описывает возникновение СЦ у пациента, злоупотреблявшего комбинацией алкоголя и энергетических напитков. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Балуцкий В. В.
Написание текста — Ковалев С. В.
Сбор и обработка материала — Балуцкий В. В., Ковалев С. В.

Обзор литературы — Ковалев С. В.
Анализ материала — Ковалев С. В.
Редактирование — Балуцкий В. В., Ковалев С. В.
Утверждение окончательного варианта статьи — Балуцкий В. В., Ковалев С. В.
Contribution of authors:
Concept of the article — Balutsky V. V.
Text development — Kovalev S. V.
Collection and processing of material — Balutsky V. V., Kovalev S. V.
Literature review — Kovalev S. V.
Material analysis — Kovalev S. V.
Editing — Balutsky V. V., Kovalev S. V.
Approval of the final version of the article — Balutsky V. V., Kovalev S. V.

Литература/References

1. Zieve L. Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 1958; 48: 471–496.
2. Zieve L. This week's citation classic. *Current Contents.* 1983; 38: 18.
3. Hashmi S., Allison M. G., McCurdy M. T., Reed R. M. Hyperbilirubinaemia and hemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins. *BMJ Case Rep.* 2014; bcr2014203804. Published online 2014, Apr. 19. DOI: 10.1136/bcr-2014-203804.
4. Kessel L. Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's syndrome). *Am. J. Med.* 1962; 32: 747–57.
5. Shukla S., Sitrin M. Hemolysis in Acute Alcoholic Hepatitis: Zieve's Syndrome. *ACG Case Reports Journal.* 2015; 2 (1): 250–251. DOI: 10.14309/crj.2015.75.
6. Liu M.-X., Wen X.-Y., Leung Y.-K., et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease. *Medicine.* 2017; 96 (47): 8742. DOI: 10.1097/md.0000000000008742/.
7. Piccini J., Halder S., Jefferson B. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. *The American Journal of Medicine.* 115 (9): 729–731. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.10.005.
8. Heck J., Keitel K., Gehrmann G. Zwischenbilanz des Zieve-Syndroms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1970; 95: 2058.
9. Senatore F. J., McDonald K. Pitfalls of Treating Alcoholic Hepatitis: Recognizing Hemolytic Anemia in Zieve's Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology.* 111 (4): 577–579. DOI: 10.1038/ajg.2016.25.
10. Abughanimeh O., Kaur A., Numan K., et al. Zieve's Syndrome: An Under-reported Cause of Anemia in Alcoholics. *Cureus.* 2019; 11 (2): e4121. DOI: 10.7759/cureus.4121.
11. Achufusi T. G., Sandhu J., Chahal J., et al. Zieve syndrome in acute alcoholic hepatitis. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2020; 1–2. DOI: 10.1080/08998280.2020.1735238.
12. Choudhry F., Kathawa J., Kerton K., et al. Zieve's Syndrome Presenting With Severe Hypertriglyceridemia. *ACG Case Reports*

Journal. 2019; 6 (7): e00133. DOI: 10.14309/crj.000000000000013/3.

13. Gross J. B. Some recent developments pertaining to pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1958; 49: 796–819.
14. Reyes J. V. M., Ahmad S., Majeed H. and al. Zieve Syndrome: A Clinical Triad, or Perchance a Quartet? *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022, Jan.–Dec. DOI: 10.1177/23247096221121393.
15. Balcerzak S. P., Westerman M. P., Heinle E. W. Mechanism of anemia in Zieve's Syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1968; 255: 277.
16. Melrose W. D., Bell P. A., Jupe D. M., et al. Alcohol-associated haemolysis in Zieve's syndrome: a clinical and laboratory study of five cases. *Clin. Lab. Haematol.* 1990; 12: 159–167.
17. Goebel K. M., Goebel F. D., Schubotz R., et al. Red cell metabolic and membrane features in hemolytic anaemia of alcoholic liver disease (Zieve's syndrome). *Br. J. Haematol.* 1977; 35: 573–585.
18. Klisnick A., Souweine B., Montetgaud M., et al. Acute pancreatitis and Zieve syndrome: an uncommon association. *Ann. Med. Interne.* 1997; 148: 292–293.
19. Pilcher C. R., Underwood R. G., Smith H. R. Zieve's syndrome a potential surgical pitfall? *J. R. Army Med Corps.* 1996; 142: 84.
20. Reuben A. True, true... But are they related? *Hepatology.* 2006; 43 (3): 635–639.

Сведения об авторах:

Балуцкий Виктор Викторович, к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением, «Федеральное государственное казенное учреждение 1586 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Машистова, 4; viktor-baluckij@yandex.ru
Ковалев Сергей Владимирович, майор медицинской службы, начальник терапевтического отделения филиала № 4, Федеральное государственное казенное учреждение «1586 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; 214012, Россия, Смоленск, ул. Фрунзе, 35; Serkof@mail.ru

Information about the authors:

Viktor V. Balutsky, Cand. of Sci. (Med), Head of Gastroenterology Department, Federal State Institution 1586 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 4 Mashtakov str., Moscow region, Podolsk, 142110, Russia; viktor-baluckij@yandex.ru
Sergei V. Kovalev, Major of the Medical Service, Head of therapeutic Department at the Branch 4, Federal State Institution 1586 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 35 Frunze str., Smolensk, Russia, 214012; Serkof@mail.ru

Поступила/Received 19.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2024

Принята в печать/Accepted 10.01.2025

Гепатоцеллюлярная карцинома и особенности ее развития

Р. А. Зубков¹

К. Н. Забобонин²

Е. В. Симонова³ ✉

Е. Р. Зубкова⁴

¹ Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия, rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

² Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, costya.Zabobonin25@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7059-1076>

³ Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, evsimonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3931-2119>

⁴ Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, elizub@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3017-4729>

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома является сложнейшей медико-социальной и экономической проблемой во всем мире. Несмотря на глубокие исследования в этой сфере, гепатоцеллюлярная карцинома продолжает занимать лидирующее положение среди всех онкологических заболеваний и является пятым по распространенности злокачественным новообразованием и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире. Проведенный анализ литературных данных подтверждает значимость вопроса патогенеза гепатоцеллюлярной карциномы, который является достаточно сложным и зависит от этиологического фактора, что в свою очередь ведет к улучшению диагностических критериев и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику. В связи с этим для улучшения ранней диагностики карциномы требуется поиск новых, более специфичных и чувствительных биомаркеров, что в свою очередь требует понимания эпигенетических изменений, которые развиваются в процессе патогенеза, чтобы, опираясь на них, иметь возможность осуществлять поиск подбора оптимальных, чувствительных потенциальных маркеров для прогнозирования и послеоперационного мониторинга конкретной группы больных.

Цель работы. Проанализировать и систематизировать информацию об особенностях патогенеза гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с гепатитами типов В и С для оценки возможности поиска потенциальных маркеров, которые будут достаточно чувствительными, но экономически целесообразными и доступными для прогнозирования и послеоперационного мониторинга данной группы больных в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего это заболевание.

Материалы и методы. В работе использованы методы анализа, синтеза и обобщения научных данных. Поиск литературы по обсуждаемому вопросу проводился по базам данным Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, этиологический фактор, патогенез, вирус гепатита С и В

Для цитирования: Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Симонова Е. В., Зубкова Е. Р. Гепатоцеллюлярная карцинома и особенности ее развития. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 32-37. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.005>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Hepatocellular carcinoma and features of its development

Roman A. Zubkov¹

Konstantin N. Zabobonin²

Elena V. Simonova³ ✉

Elizaveta R. Zubkova⁴

¹ Irkutsk Region Cancer Center, Irkutsk, Russia, rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

² Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, costya.Zabobonin25@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7059-1076>

³ Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, evsimonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3931-2119>

⁴ Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, elizub@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3017-4729>

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma is one of the most difficult medico-societal and economic problems in the world. In spite of profound studies in this sphere, hepatocellular carcinoma continuous to take a leading position among oncological diseases. This type of cancer is the fifth malignant tumors and the second leading course of cancer – related deaths. The analyses of science data confirms the importance of hepatocellular carcinoma pathogenesis, which is quite complex and depends on etiological factors. It leads to the improvement of diagnostic criteria and their standardizations to simplifying their adaption in clinical practice. In this regard, the carcinoma early

diagnosis requires search for new more specific and sensitive biomarkers which in turn needs understanding of epigenetic changes that develop in the process of pathogenesis in order to be able to rely on them to search for the selection of optimal sensitive potential markers for prognosis and postoperative monitoring of a specific group of patients.

Objective. To analyze and systematize the references about special features of hepatocellular carcinoma pathogenesis in patients with hepatitis types B and C for estimation of potential markers search, which will be enough sensitive, but economically profitable and available for prognosis and postoperative monitoring of these groups of patients.

Materials and methods. The methods of analysis, synthesis and generalization of scientific data are used in the current work. The searching of the references was conducted using the databases Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary.

Keywords: hepatocellular carcinoma etiological factor, hepatitis C and B

For citation: Zubkov R. A., Zabobonin K. N., Simonova E. V., Zubkova E. R. Hepatocellular carcinoma and features of its development. Lechaschi Vrach. 2025; 2 (28): 32-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.005>

Conflict of interests. Not declared.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой сложнейшую медико-социальную и экономическую проблему мирового масштаба. Сегодня известны эпидемиологические особенности и клинические формы данного заболевания, прослежены иммунологические сдвиги в организме больных, активно изучается патогенез, однако ГЦК продолжает занимать лидирующее положение среди всех онкологических заболеваний и является пятым по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире [1].

Высока выявляемость больных с ГЦК в РФ. Так, по данным А. Д. Каприна с соавт. [2], в 2022 г. впервые было установлено 5888 случаев с общей летальностью 36,5% (таблица). Следует отметить, что показатель выявляемости ГЦК в последние годы стабилизировался.

Для улучшения ранней диагностики ГЦК требуется поиск новых, более специфичных и чувствительных биомаркеров. Наиболее интересным и перспективным направлением является изучение эпигенетических изменений, выступающих в качестве генетических маркеров. Помимо диагностики, такие маркеры могут оказывать значительное влияние на оценку прогрессирования заболевания и прогнозирование рецидивов, играют важную роль в разработке индивидуальных планов лечения. Для решения указанной проблемы необходимо иметь понимание патогенетических процессов при ГЦК, чтобы, опираясь на них, иметь возможность осуществлять поиск потенциальных маркеров для прогнозирования и послеоперационного мониторинга данной группы больных [3, 4]. В связи с этим в данном обзоре будут рассмотрены патогенетические особенности развития и течения ГЦК после воздействия вирусов гепатита В и С.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЦК

Известно, что патогенез гепатоцеллюлярной карциномы достаточно сложен и зависит от этиологического фактора.

Среди этиологически значимых факторов развития ГЦК выделяют алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени и поражения афлатоксинами. В то же время, по данным ряда авторов, отмечается, что основными причинами возникновения гепатоцеллюлярной карциномы в странах Азии, Африке и Восточной Европы являются хронические вирусные гепатиты. Кроме того, показано, что в большинстве случаев развитию предшествует цирротическое событие. А потому персистенция вирусного гепатита С, в патогенезе заболевания которого доминирует развитие цирроза печени, повышает риск возникновения ЗНО [5].

В 2018 г., по данным ряда авторов [6], новые случаи ГЦК были зарегистрированы на фоне развития хронических вирусных гепатитов В и С у 54,5% и 21,2% больных соответственно.

Известно, что вирусы В и С обладают избирательной гепатотропностью, инфицируя преимущественно гепатоциты. Поэтому с ними связано большинство инфекционных поражений печени от стертых до фульминантных форм. Патогенетическая стратегия вируса гепатита В (HBV) и его длительное выживание в условиях явного или скрытого патогенетического процесса связаны со способностью персистировать в гепатоцитах, в которые он попадает парентеральным путем. После адсорбции он проникает в цитоплазму клетки путем рецепторопосредованного эндоцитоза. Попав в клетку-хозяина с ДНК, HBV транскрибирует 4 вирусных мРНК для 7 белков, одним из которых является полипептид HBV X (HBx) [7, 8]. С одной стороны, HBx усиливает экспрессию и репликацию вирусных генов [9], с другой — участвует в модуляции онкогенных путей, окислительного стресса, метилирования ДНК, ангиогенеза и миграции. Кроме того, сверхэкспрессированный HBx может также активировать ядерный транскрипционный фактор NF- κ B и блокировать фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и апоптоз. Интеграция ДНК HBV происходит по всему геному хозяина в местах разрывов клеточной ДНК.

Таблица. Данные о контингенте больных со ЗНО, состоявшем на учете в онкологических учреждениях РФ в 2020-2022 гг. [2] / Evidence of the contingent of patients with malignant neoplasms registered in oncological institutions in Russia in 2020-2022 [2]

Регистрируемый период	Поставлено на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом	Находились на учете в конце года		Из них 5 лет и более		Индекс накопления контингентов	Летальность, %
		Абсолютное число	на 100 тыс. населения	Абсолютное число	% от состоявших на учете		
2020	5383	9877	6,7	3442	34,8	1,8	35,2
2021	5490	8970	6,1	3110	34,7	1,6	36,0
2022	5888	9311	6,4	3277	35,2	1,6	36,5

Взаимоотношение вируса с клеткой человека может вести к развитию бессимптомной инфекции и только примерно у 10,0% инфицированных ведет к развитию ее острой формы, которая заканчивается выздоровлением [10]. При этом клиническая реконвалесценция не всегда сочетается с вирусологическим выздоровлением, и у части зараженных, включая пациентов с бессимптомной инфекцией и больных, перенесших острый гепатит, формируется хроническая инфекция. Кроме того, попавший в гепатоцит вирус, с одной стороны, может быть элиминирован за счет abortивной формы инфекции, но чаще всего этого не происходит, и он подвергается интегративной вирогенции. Если он подвергается репликации, то у носителей формируется хроническая форма инфекции с разной степенью агрессивности. При крайне неблагоприятном варианте эволюция процесса инфицирования может завершиться необратимым циррозом печени и малигнизацией гепатоцитов с развитием первичного рака печени. По данным, содержащимся в источниках научной литературы, риск развития ГЦК у носителей HBV в 100 раз выше, чем в общей популяции [11]. Особенно велик риск при заражении в перинатальном периоде или раннем детстве.

За внешними проявлениями хронической вирусной инфекции гепатита В стоят сложные взаимоотношения между вирусом, инфицированной клеткой и системой иммунологического контроля. Это связано с тем, что вирус пользуется разными возможностями для поддержания персистенции, включая мутационную изменчивость в структуре генома, обеспечивающую иммунологическую вариабельность антигена, процесс интегрирования вируса в структуру генома клетки человека, а также антигенную мимикрию и ингибирование эффекторов нейтрализации. В то же время многие гепатоциты, несущие вирус, распознаются системой иммунитета и подвергаются уничтожению через Т-зависимый цитоллиз или апоптоз Т-киллером [12]. Этот позитивный механизм является одновременно патогенетической основой для формирования хронического гепатита, активность которого определяет интенсивность внутрипеченочной репликации вируса. В связи с этим, кроме клинико-морфологических признаков, в классификации хронического гепатита В учитываются вирусологические данные, а именно количество репликативных процессов в гепатоцитах [13]. Поэтому диагностически важным является наличие HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного хронических гепатитов, которые соответствуют репликативной и интегративной формам персистентной гепатитной инфекции. Хронический гепатит с HBeAg-позитивным течением протекает более тяжело, более склонен к цирротическим изменениям в печени и является показанием к противовирусной терапии [14].

Инфекция HCV является второй по частоте причиной ГЦК во всем мире (причина не менее 10% случаев ГЦК) [15]. В отличие от вируса гепатита В, вирус гепатита С является РНК-содержащим, а поэтому его интеграции в геном вирусоносителя не происходит. Кроме того, для него характерна высокая вариабельность, связанная с ошибками репликации вирусной РНК. В связи с этим дифференцировано 6 основных генотипов и более сотни субтипов, которые мозаично распределены в различных регионах земного шара. Генетическая изменчивость проявляется по ходу инфекции. В инфицированном организме вирус представлен популяцией близкородственных клонов с незначительными отличиями в структуре генома, что имеет важное значение во взаимоотношениях с ним и определяет стратегию уклонения вируса от эффекторов иммунитета, а также рас-

ширения тканевого тропизма и повышения устойчивости к антивирусной терапии.

Изменчивость наиболее выражена в области гипервариабельных участков, кодирующих оболочечные белки вируса, отвечающие за механизм взаимодействия с клеточными рецепторами. Поэтому за счет формирования его квазиспецифичности эффективность антител падает, появляется способность ускользать от иммунного ответа — ускользающие мутанты (escape mutants) [16]. Вследствие этого формируются протективные эпитопы, индуцирующие нейтрализующие антитела, эффективность которых падает. Для проникновения изолятов HCV требуется как минимум 4 фактора, происходящих от хозяина: рецептор-поглотитель класса В типа I, окклюдин, клаудин-I (CLDN1) и CD81 [17]. После попадания HCV в клетку начинается борьба врожденного иммунитета с вирусом. Распознаются и связываются патоген-ассоциированные макромолекулярные паттерны вируса (PAMP) за счет специальных индуцируемых ретиноевой кислотой ген-I (RIG-I)-подобных рецепторов. Таким образом, активируется регуляторный фактор интерферона-3, что в свою очередь приводит к увеличению синтеза интерферонов и цитокинов [18].

Сведения о характере взаимодействия вируса HCV с организмом человека получены из наблюдений за посттрансфузионным гепатитом, когда можно точно определить сроки инфицирования. Установлено, что в большинстве случаев инфицирование протекает бессимптомно или в стертой форме. Только у 30% инфицированных возникает желтуха, а уровень трансаминаз в сыворотке крови не изменяется [19]. Инкубационный период можно наблюдать при развитии острого гепатита в среднем от 6-8 недель (2-26 недель). Среди причин столь вариабельного периода инкубации выделяют:

- инфицирующую дозу инфектанта;
- особенности биологии вируса, влияющие на его вирулентность.

Клиническое и вирусологическое выздоровление наблюдается у 20-50% инфицированных [20]. В других случаях формируется персистирующая форма инфекции, которая лежит в основе хронического гепатита и осложнений, связанных с ним.

Критерием хронизации инфекционного процесса считают HCV-виремия длительностью более 6 месяцев, которая может задерживаться и до 45 месяцев. Зачастую течение инфекционного процесса приобретает агрессивный характер и за 10-20 лет завершается развитием цирроза печени. Среди этой категории инфицированных у 20-30% он переходит в рак печени. Группами риска являются:

- мужчины, зараженные в старшем возрасте;
- злоупотребление алкоголем;
- коинфицирование вирусом иммунодефицита и гепатита В.

При этом значение генотипа HCV не установлено [21]. Так, например, генотип 1, который имеет повышенную резистентность к антивирусной терапии, в этом случае прогностического значения не имеет.

Следует отметить, что при хронической инфекции HCV могут формироваться внепеченочные нарушения. К их числу относятся аутоиммунные поражения, указывающие на репликативные процессы вируса в лимфоидной ткани (прежде всего в В-лимфоцитах). Установлено, что все внепеченочные симптомы связаны с продукцией криоглобулинов, которые обладают свойствами ревматоидных факторов [22]. Наиболее тяжелые формы протекают вместе с поражениями почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит) и нерв-

ной ткани (поражения периферических нервов и головного мозга). Аналогичным путем, через синтез аутоантител и продукцию иммунных комплексов, HCV включается в патогенез других лимфопролиферативных заболеваний, в связи с чем хроническую инфекцию гепатита С следует рассматривать не только как заболевание печени, но и как системный процесс, в котором ведущую роль играет тканевой тропизм.

Было отмечено, что патогенетическую стратегию вируса определяет процесс персистенции. И только после закрепления в организме и осуществления репликации он представляет реальную угрозу для пациента. Адсорбция и эндоцитоз в клетке обеспечиваются межоболочечными белками вируса E1 и E2 и мембранными белками чувствительной клетки [23]. Ведущее значение в этом процессе принадлежит CD81-E2. Набор дополнительных рецепторов и лигандных сайтов E1/E2 может быть разным для гепатоцитов и других клеток, способных обеспечить репликацию вируса. Кроме того, зная о квазивидах HCV, отличающихся по тканевому тропизму, нельзя отрицать использование ими других клеточных рецепторов [24].

Длительное персистирование вируса в организме позволяет говорить о том, что он способен выживать в условиях достаточно напряженного иммунного ответа. Поэтому образующиеся антитела не защищают организм от персистенции и не обеспечивают надежного иммунитета против реинфекции. Этот феномен связан с высокой антигенной вариабельностью оболочечных белков, благодаря которым минорные иммунорезистентные вирусные клоны ускользают от нейтрализующих антител, приобретая лидерство в патологическом процессе. Было установлено, что вируснейтрализующие антитела, продуцируемые в ранний период развития хронической инфекции, не эффективны против HCV-изолятов, полученных от тех же больных в более поздний период [25]. Кроме того, многие вирионы HCV ассоциированы с сывороточными β -липопротеинами низкой (ЛПНП) или очень низкой плотности, которые экранируют вирусные антигены, защищая HCV от антител. Это обстоятельство также создает условие для дополнительного взаимодействия вирионов с чувствительными клетками через их рецепторы ЛПНП.

Не всегда результативны и эффекторы Т-клеточного иммунитета. Несмотря на то, что структурные и неструктурные HCV-белки содержат множество Т-эпитопов, выступающих в качестве мишеней для хелперов (CD4) и цитотоксических (CD8) Т-лимфоцитов, Т-зависимая элиминация вируса часто бывает неполной [26]. Кроме антигенной вариабельности значение имеют следующие факторы:

- сродство пептидов к презентующим их молекулам HLA;
- сокращение внутриклеточного пула вирусов до уровня, не воспринимаемого Т-лимфоцитами;
- вирус-индуцированное ослабление экспрессии антигенов комплекса гистосовместимости (HLA) на инфицированных клетках;
- клональная энергия Т-лимфоцитов, связанная с действием антагонистических Т-эпитопных вирусов-мутантов.

Все вышеизложенное имеет значение в связи с феноменом вирусной персистенции, вследствие которой повышается устойчивость HCV к эффекторам иммунитета, обеспечивающим стабилизацию инфекции в организме.

Выживание HCV связано также с его антиинтерфероновой активностью, что может определяться блокадой клеточной протеинкиназы, обеспечивающей один из антивирусных эффектов интерферона вследствие подавления синтеза вирусных белков, вызывающих торможение фактора элонгации-2.

Участок NS5A, ответственный за этот эффект, неодинаково активен у разных генотипов вируса, вследствие чего имеет различающуюся степень рефрактерности к антивирусной терапии [27]. Например, это наиболее выражено у штамма генотипа 1.

Персистенция HCV поддерживается внепеченочной локализацией инфекции, прежде всего лимфоидной тканью. Кроме депонирования вирионов, это также место дополнительной реализации вирусного агрессивного потенциала. В этой зоне вирус подвергается репликации, что приводит к функциональным нарушениям лимфоцитов. А это, в свою очередь, служит причиной развития заболеваний иммунной системы и ведет к снижению вирус-элиминирующей функции. Важное значение в этом процессе может иметь изменение баланса цитокинов, регулирующих данный механизм. Известно, что преобладание Th-2-цитокинов при остром гепатите С связывают с ослаблением эффекторного звена Т-клеточного иммунитета, что способствует длительной вирусной персистенции и хронизации инфекции [28]. Однако при преобладании Th-1-цитокинов отмечается также тенденция к выздоровлению и элиминации вируса.

Механизмы HCV-зависимого поражения гепатоцитов остаются малоизученными, а поэтому неясными для понимания патогенеза заболевания. Известно, что для HCV характерна прямая цитотоксичность, но она не является основной для развития заболевания. Безусловно, важное значение в этом процессе имеют иммунологические механизмы повреждения, среди которых прежде всего следует выделить цитодеструктивную реакцию антивирусных Т-лимфоцитов, действие которых направлено против клеток, на поверхности которых адсорбирован вирусный суперкапсид в комплексе с белками HLA-I. По данным ряда авторов, насчитывается от 4,8% до 87,6% клеток, содержащих РНК HCV, что и определяет вероятный уровень Т-зависимой агрессивности. Это ведет к развитию патологии, когда гибель гепатоцитов не обеспечивает полноценной элиминации вируса вследствие ускользания вирусов-мутантов от иммунного ответа.

Повышенный риск ГЦК как следствие развития хронического гепатита С не имеет объяснений. Учитывая этот риск, следует исходить из того, что канцерогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс, включающий разные факторы, участвующие в механизме его формирования. Прежде всего следует понимать, что, в отличие от HBV, HCV-геном не способен интегрироваться в геном гепатоцита, поскольку он представлен структурой РНК+. Поэтому исключается прямой механизм онкогенности за счет инсерционной мутации, но не исключается опосредованный мутагенез. Указанный патогенез может быть связан с онкогенностью производных сог-С-протеинов, которые, взаимодействуя с регуляторными белками гепатоцитов, влияют на экспрессию генов, детерминирующих регуляцию роста и апоптоза клеток [29]. Однако сомнения в специфичности этого процесса вызывает то обстоятельство, что редкие случаи ГЦК наблюдают и в нецирротической печени.

Кроме того, в литературе обсуждается вопрос о развитии рака вследствие мутационного процесса в гепатоцитах, что ведет к перманентной регенерации в условиях хронической вирус-индуцированной гибели печеночной паренхимы [30]. На этот механизм указывает повышенная чувствительность клеток к вторичным мутагенам, которые особенно опасны для одноклеточной ДНК, временно образующейся в процессе репликации. Среди мутагенно активных факторов следует рассматривать образование активных радикалов, возникающих

при биодеструктивных процессах в зоне хронического воспаления за счет активации процесса фагоцитоза для элиминации чужеродных структур с кислородным взрывом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что существует достаточно большое число возможных факторов патогенеза гепатитов В и С, которые могут оказать потенциальное влияние на формирование ГЦК. Патогенетическая стратегия HBV связана со способностью персистировать в гепатоцитах, где этот вирус за счет ряда патогенных белков участвует в модуляции онкогенных путей, окислительного стресса, метилирования ДНК, ангиогенеза и миграции, а также способен блокировать ФНО- α и апоптоз, что может увеличить вероятность возникновения ГЦК в 100 раз.

В отличие от HBV вирус гепатита С не интегрируется в геном. Вследствие этого исключается прямой механизм онкогенности, но не опосредованный мутагенез. Среди мутагенно активных факторов следует рассматривать производные кор-С-протеина, образование активных радикалов в зоне хронического воспаления, а также повышенную чувствительность клеток к вторичным мутагенам.

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск валидированных маркеров для скрининга и ранней диагностики ГЦК в зависимости от этиологии и патогенеза предракового заболевания. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Симонова Е. В.

Концепция и дизайн исследования — Симонова Е. В.

Написание текста — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р., Симонова Е. В., Зубков Р. А.

Сбор и обработка материала — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Обзор литературы — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Анализ материала — Симонова Е. В., Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Редактирование — Симонова Е. В., Зубков Р. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Симонова Е. В., Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Contribution of authors:

Concept of the article — Simonova E. V.

Study concept and design — Simonova E. V.

Text development — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Collection and processing of material — Zabobonin K. N., Zubkova E. R.

Literature review — Zabobonin K. N., Zubkova E. R.

Material analysis — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Editing — Simonova E. V., Zubkov R. A.

Approval of the final version of the article — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Литература/References

1. Wen N., Cai Y., Li F., Ye H., Tang W., Song P., Cheng N. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends*. 2022; 16 (1): 20-30. DOI: 10.5582/bst.2022.01061. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35197399.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Сведения о лечении ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков, впервые зарегистрированных в 2022 году. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. 2022; 1: 200-201.
Kaprin A. D., Starinskij V. V., Shaxzadova A. O. Information on treatment of hepatic and intrahepatic bile duct cancer first registered in 2022.

- The state of oncological care for the Russian population in 2022. 2022; 1: 200-201. (In Russ.)
3. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43 (1): 13-25. DOI: 10.1007/s00261-017-1209-1. PMID: 28647765.
4. Mayberry J., Lee W. M. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am*. 2019; 103 (1): 43-55. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.007. PMID: 30466675.
5. Эргашева У. П. Этиология и молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза гепатоцеллюлярной карциномы. *Colloquium-Journal*. 2020; 4: 52-53.
Ergasheva U. P. Etiology and molecular cellular mechanisms of carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Colloquium-Journal*. 2020; 4: 52-53. (In Russ.)
6. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70 (4): 313. DOI: 10.3322/caac.21609. PMID: 30207593.
7. Crouchet E., Schuster C., Baumert T. F. Liver cell circuits and therapeutic discovery for advanced liver disease and cancer. *C R Biol*. 2021; 344 (3): 233-248. DOI: 10.5802/crbio.64. PMID: 35786628; PMCID: PMC7613418.
8. Lombardi A., Mondelli M. U.; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019; 39 (3): 416-426. DOI: 10.1111/liv.14011. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30472772.
9. Roger S., Ducancelle A., Le Guillou-Guillemette H., Gaudy C., Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45 (3): 101626. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101626. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636428.
10. Знойко О. О., Климова Е. А., Юшук Н. Д. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 85-114.
Yushchuk N. D., Klimova E. A., Znoyko O. O., et al. Viral hepatitis. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. P. 85-114. (In Russ.)
11. Калинина О. В., Мукомолов С. Л. Молекулярная эпидемиология гепатита С. Вирусные гепатиты. 2000; 3: 9-15.
Kalinina O. V., Mukomolov S. L. Molecular epidemiology of hepatitis C. *Viral hepatitis*. 2000; 3: 9-15. (In Russ.)
12. Акимкин В. Г., Коноплева М. В., Семенов Т. А., Соколова М. В., Суслов А. П., Тутельян А. В. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. Вестник РАМН. 2017; 6: 23-25.
Akimkin V. G., Konoplyova M. V., Semenenko T. A., Sokolova M. V., Suslov A. P., Tutel'yan A. V. Mechanisms of immunologic escape of hepatitis B virus. *Vestnik RAMN*. 2017; 6: 23-25. (In Russ.)
13. Гордейчук И. В., Гордейчук И. Н., Зверкова Е. А., Ильченко Л. Ю., Князенева А. К., Михайлов М. И., Морозов И. А., Сторожак Г. И., Федоров И. Г. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. Архив внутренней медицины. 2012; 4: 39-45.
Gordeychuk I. V., Gordeychuk I. N., Zverkova E. A., Ilchenko L. Yu., Knyazhenceva A. K., Mixajlov M. I., Morozov I. A., Storozhakov G. I., Fedorov I. G. Latent hepatitis B: clinical significance and diagnostic problems. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2012; 4: 39-45. (In Russ.)
14. Айбосынова С. Б., Байхожаева Р. Ж., Исакова А. М., Сериалиева Г. А. Клиническое течение HBeAg — положительного вирусного гепатита В. Вестник АГИУВ. 2011; 1: 43-44.
Ajbosynova S. B., Bajxozhaeva R. Zh., Isakova A. M., Seralieva G. A. Clinical course of HBeAg-positive hepatitis B virus disease. *Vestnik AGIUV*. 2011; 1: 43-44. (In Russ.)
15. Ghouri Y. A., Mian I., Rowe J. H. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017; 16: 1. DOI: 10.4103/jcar.JCar_9_16. PMID: 28694740; PMCID: PMC5490340.
16. Найдихин А. Н., Лосев И. В. Роль консервативных и гипервариабельных иммунодоминантных эпитопов внутренних белков вирусов гриппа А

- в формировании цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа. Вопросы вирусологии. 2015; 1: 11-15.
- Naikhan A. N., Losev I. V.* Role of conserved and hypervariable immunodominant immunodominant epitopes of internal proteins of influenza A viruses in the generation of cytotoxic T-cell immune response. Voprosy virusologii. 2015; 1: 11-15. (In Russ.)
17. *Irshad M., Mankotia D. S., Irshad K.* An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2013; 19 (44): 896-909. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7896. PMID: 24307784; PMCID: PMC3848138.
 18. *Narayanamurthy V., Jeroish Z. E., Bhuvaneshwari K. S., Samsuri F.* Hepatitis C virus (HCV) diagnosis via microfluidics. Analitic Methods. 2021; 13 (6): 740-763. DOI: 10.1039/d0ay02045a. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33511975.
 19. *Байкова И. Е., Никитин И. Г.* и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы. Лечение и профилактика. 2012; 2 (3): 77-87. *Baikova I. E., Nikitin I. G., et al.* Antiviral therapy of chronic hepatitis C: current state of the problem and prospects. Lechenie i profilaktika. 2012; 2 (3): 77-87. (In Russ.)
 20. *Wilkins T., Sams R., Carpenter M.* Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. Am Fam Physician. 2019; 99 (5): 314-323. PMID: 30811163.
 21. *Аристанбекова М. С., Балмасова И. П., Малова Е. С., Сепиашвили Р. И.* Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 5: 101-109. *Aristanbekova M. S., Balmasova I. P., Malova E. S., Sepiashvili R. I.* Mechanisms of viral pathogen interactions in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016; 5: 101-109. (In Russ.)
 22. *Ferri C.* Смешанная криоглобулинемия. Нефрология. 2010; 1: 11-28. *Ferri C.* Mixed cryoglobulinemia. Nephrology (Saint-Petersburg). 2010; 1: 11-28. (In Russ.)
 23. *Михайлов М. И., Николаева Л. И., Петрова Е. В., Токмалаев А. К., Финогенова М. П., Шибнев В. А.* Антитела к оболочечным белкам E1 и E2 у людей, инфицированных вирусом гепатита С. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006; 1 (26): 18-23. *Mikhailov M. I., Nikolaeva L. I., Petrova E. V., Tokmalaev A. K., Finogenova M. P., Shibnev V. A.* Antibodies to coat proteins E1 and E2 in people infected with hepatitis C virus. Epidemiologia i vakcinoprofilaktika. 2006; 1 (26): 18-23. (In Russ.)
 24. *Ashraf M. U., Iman K., Khalid M. F., Salman H. M., Shafi T., Rafi M., Javaid N., Hussain R., Ahmad F., Shahzad-Ul-Hussan S., Mirza S., Shafiq M., Afzal S., Hamera S., Anwar S., Qazi R., Idrees M., Qureshi S. A., Chaudhary S. U.* Evolution of efficacious pangenotypic hepatitis C virus therapies. Med Res Rev. 2019; 39 (3): 1091-1136. DOI: 10.1002/med.21554. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30506705.
 25. *Zeisel M. B., Lucifora J., Mason W. S., Sureau C., Beck J., Levrero M., Kann M., Knolle P. A., Benkirane M., Durantel D., Michel M. L., Autran B., Cosset F. L., Strick-Marchand H., Trépo C., Kao J. H., Carrat F., Lacombe K., Schinazi R. F., Barré-Sinoussi F., Delfraissy J. F., Zoulim F.* Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions—report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut. 2015; 64 (8): 1314-1326. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308943. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670809.
 26. *Семененко Т. А.* Клеточный иммунный ответ при гепатите С. Вирусные гепатиты. 2000; 1: 18-22. *Semenenko T. A.* Cellular immune response in hepatitis C. Virusnye gepatity. 2000; 1: 18-22. (In Russ.)
 27. *Liu H. M., Gale M.* Hepatitis C Virus Evasion from RIG-I-Dependent Hepatic Innate Immunity. Gastroenterol Res Pract. 2010; 2010: 548390. DOI: 10.1155/2010/548390. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21274284; PMCID: PMC3026989.
 28. *Rio E., Mornex F., Maingon P., Peiffert D., Parent L.* Hepatic tumours and radiotherapy. Cancer Radiother. 2022; 26 (1-2): 266-271. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.08.013. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953707.
 29. *Saitta C., Pollicino T., Raimondo G.* Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. Viruses. 2022; 14 (7): 1504. DOI: 10.3390/v14071504. PMID: 35891484; PMCID: PMC9318873.
 30. *Гусарев С. А., Непомнящая Е. М.* Современная концепция патогенеза. Рак печени. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2004; 4, 87-90. *Gusarev S. A., Nepomnyashchaya E. M.* Current concept of pathogenesis. Liver cancer. Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki. 2004; 4: 87-90. (In Russ.)
- Сведения об авторах:**
- Зубков Роман Александрович, к.м.н., главный врач, Государственное бюджетное учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664032, Иркутск, ул. Фрунзе, 32; rzub@yandex.ru**
- Забобонин Константин Николаевич, студент лечебного факультета, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; costya.Zabobonin25@yandex.ru**
- Симонова Елена Васильевна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; evsimonova@yandex.ru**
- Зубкова Елизавета Романовна, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; elizub@yandex.ru**
- Information about the authors:**
- Roman A. Zubkov, Cand. of Sci. (Med), chief physician, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Region Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664032, Russia; rzub@yandex.ru**
- Konstantin N. Zabobonin, student of the Medical Faculty, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; costya.Zabobonin25@yandex.ru**
- Elena V. Simonova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; evsimonova@yandex.ru**
- Elizaveta R. Zubkova, student of the Medical Faculty, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; elizub@yandex.ru**
- Поступила/Received 26.10.2024**
- Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2024**
- Принята в печать/Accepted 29.11.2024**

Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

А. А. Гришаева¹

М. Д. Чанышев²

А. Г. Глушенко³

В. В. Макашова⁴

А. С. Чернышова⁵

К. Ф. Хафизов⁶

Ж. В. Понежева⁷ ✉

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, chanishq@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, albinagluschenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, veramakashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

⁵ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, AsyaQ01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2440-1309>

⁶ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, kkhafizov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

⁷ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома в исходе вирусного гепатита В является актуальной проблемой для здравоохранения. Известно, что ряд мутаций в различных областях генома вируса гепатита В может быть ассоциирован с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, при этом распределение генотипов и мутаций в различных регионах различается. Следует отметить нехватку подобных работ, выполненных на российской популяции.

Цель работы. Выявление мутаций вируса гепатита В, ассоциированных с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы в исходе вирусного гепатита В у пациентов российской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 7 пациентов мужского пола с гепатоцеллюлярной карциномой в исходе гепатита В и соответствующая контрольная группа из 30 участников. При помощи секвенирования последнего поколения, панель HBV-seq, были определены вирусные геномы в образцах, полученных от участников исследования. Статистический анализ проводился с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. Все вирусные геномы относились к наиболее распространенному в России генотипу D. Был выявлен ряд мутаций, чаще встречающихся в группе пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с контрольной группой. В их число входят мутации в С-белке (ядерном) *cT67N* и *cP130Q/L* и мутации в Р-белке (полимеразы) *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D*, *pL450M* и *pC667R/Y*. У трех из семи пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой отмечались онкогенные мутации *xK130M* и *xV131I*, у двух из семи — *cA80I/T*, было также отмечено по одному случаю *sP120T* и *sY134F*.

Заключение. Таким образом, наши результаты показывают высокую генетическую вариативность у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Определение значения отдельных мутаций вируса гепатита В и их ассоциаций для прогноза развития гепатоцеллюлярной карциномы является перспективным направлением современной медицины.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирусный гепатит В, гепатоцеллюлярная карцинома, секвенирование последнего поколения

Для цитирования: Гришаева А. А., Чанышев М. Д., Глушенко А. Г., Макашова В. В., Чернышова А. С., Хафизов К. Ф., Понежева Ж. В. Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 38-43. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma

Antonina A. Grishaeva¹
 Mikhail D. Chanyshyev²
 Albina G. Glushchenko³
 Vera V. Makashova⁴
 Anastasia S. Chernyshova⁵
 Kamil F. Khafizov⁶
 Zhanna B. Ponezheva⁷ ✉

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, chanishq@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, albinaglushchenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, veramakashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, AsyaQ01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2440-1309>

⁶ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, kkhafizov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma is one of the most serious healthcare issues, particularly in the context of hepatitis B virus infection. Hepatitis B virus is associated with a high risk of developing hepatocellular carcinoma, and there is evidence that certain mutations in the viral genome may increase this risk. However, studies conducted on the Russian population remain insufficient.

Objective. The aim of this study is to identify hepatitis B virus mutations that may be associated with an increased risk of developing hepatocellular carcinoma in patients of the Russian population.

Materials and methods. The study included 7 male patients diagnosed with hepatocellular carcinoma secondary to hepatitis B and a control group of 30 participants. Viral genomes were determined using the latest generation sequencing panel HBV-seq. Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 test.

Results. All viral genomes analyzed were genotype D, which is the most prevalent in Russia. Several mutations were identified in the hepatocellular carcinoma patient group that occurred significantly more frequently compared to the control group. These include: Core protein (C-protein): *cT67N*, *cP130Q/L*; Polymerase protein (P-protein): *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D*, *pL450M*, *pC667R/Y*. Additionally, oncogenic mutations *xK130M* and *xV131I* were found in 3 out of 7 patients, *cA80I/T* in 2 out of 7, as well as single cases of mutations *sP120T* and *sY134F*.

Conclusion. The results of the present study demonstrate high genetic variability among patients with hepatocellular carcinoma. Determining the significance of specific hepatitis B virus mutations and their associations with hepatocellular carcinoma development represents an important direction for further research in the field of medicine.

Keywords: hepatitis B virus, viral hepatitis B, hepatocellular carcinoma, latest generation sequencing

For citation: Grishaeva A. A., Chanyshyev M. D., Glushchenko A. G., Makashova V. V., Chernyshova A. S., Khafizov K. F., Ponezheva Zh. B. Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006>

Conflict of interests. Not declared.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьим по смертности онкозаболеванием в мире и приводит к примерно 500–600 тысячам смертей в год [1–3]. По последним оценкам, более 50% случаев ГЦК во всем мире связаны с вирусом гепатита В (ВГВ) [1, 2]. Более 240 миллионов человек в мире хронически инфицированы гепатитом В, а значит, подвержены риску развития цирроза печени и ГЦК [2, 3]. Частота ГЦК в исходе хронического гепатита В (ХГВ) значительно варьирует в разных географических областях, составляя до 65% в Китае и на Дальнем Востоке, в то время как Европа характеризуется низким уровнем риска (18%) на западе и севере и высоким (51%) — на востоке и юге [3]. Пожизненный риск развития ГЦК в 25 раз выше у пациентов с ХГВ по сравнению с неинфицированными группами населения [4]. У пациентов с ХГВ ГЦК обнаруживается в более молодом возрасте по сравнению с ее случаями в исходе алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и хронического гепатита С. Установлено, что тяжесть течения гепатита В и ко-инфекция с вирусами гепатита D и С, а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) повышают риск развития ГЦК [5].

Геном ВГВ подвержен мутациям, и некоторые варианты тесно связаны со злокачественной трансформацией заболеваний печени. Известно, что риск развития ГЦК также коррелирует с уровнем репликации, генотипом и геномными мутациями ВГВ. Идентифицированы 8 различных генотипов ВГВ с вариацией нуклеотидной последовательности > 8% (А–Н). Генотип С ВГВ ассоциирован с более высоким риском развития ГЦК [6]. Накопление мутаций отражает продолжительность активной ВГВ-инфекции, силу иммунного ответа и давление отбора, оказываемое экзогенными факторами, такими как противовирусная терапия и вакцинация. Двойная мутация *A1762T/G1764A* (соответствует мутациям в X-генах *xK130M* и *xV131I*) в промоторе базального ядра в значительной степени ассоциирована (OR: 6,72) с развитием ГЦК у носителей обоих генотипов В и С [7] и может быть обнаружена в плазме крови за 8 лет до постановки диагноза ГЦК, что позволяет предположить возможность использования этой мутации в качестве сильного прогностического биомаркера, по крайней мере, в некоторых географических районах [7].

Точечные мутации, делеции или вставки в последовательностях *preS1* и *preS2* часто обнаруживаются у пациентов с длительно протекающими ХГВ и ГЦК [8, 9]. Метаанализ 43 исследований и 11 500 пациентов, инфицированных ВГВ, показал, что заражение мутантами *preS* связано с повышением риска развития ГЦК в 3,77 раза [10, 21], а прогностическая ценность мутантов с делецией *preS* была недавно подтверждена в проспективном исследовании [11]. Мутация *rtA181T/sW172**, вызванная ламивудином или адефовиrom, приводит к образованию стоп-кодона в S ORF (открытой рамке считывания) и синтезу укороченного S-белка с доминирующей дефект-негативной секрецией, которая накапливается в гепатоците, приводя к стрессу эндоплазматического ретикулула (ER) и активации онкогенных клеточных путей [12]. Важно отметить, что появление мутанта *rtA181T/sW172** связано с повышенным риском развития ГЦК у пациентов [13]. Мутация ВГВ *rtA181T* также связана с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГВ [14].

Распространенность генотипов вируса и отдельных мутаций отличается в различных регионах. В России опубликованы единичные работы, в которых проводилось полногеномное секвенирование ВГВ [15–17]. Согласно нашим сведениям, исследования по поиску ассоциаций между ГЦК и генетическими особенностями вируса в России ранее не проводились. В настоящей работе были секвенированы образцы ДНК ВГВ, полученные от 37 участников исследования мужского пола с хроническим вирусным гепатитом В, включающих 7 случаев ГЦК, и были определены мутации, которые могут быть ассоциированы с высоким риском ГЦК для российской популяции.

Цель настоящей работы состояла в выявлении мутаций ВГВ, ассоциированных с повышенным риском развития ГЦК у пациентов в исходе ВГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 7 мужчин с подтвержденной ГЦК в исходе ВГВ. Группу контроля составили 30 мужчин с лабораторно подтвержденным диагнозом ХГВ, сопоставимых по основным клиническим характеристикам. У всех пациентов на момент исследования был диагностирован цирроз печени в исходе ХГВ. Исследование включало пациентов с достаточной для секвенирования вирусной нагрузкой ВГВ в плазме. Критерием исключения являлось наличие ВИЧ или коморбидной патологии, способных повлиять на результаты исследования (онкологические и аутоиммунные заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты). Настоящая работа одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», протокол № 133 от 2 марта 2023 г. От всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Выделение ДНК из образцов плазмы проводили с использованием набора реагентов РИБО-преп («АмплиСенс», Россия). Вирусную нагрузку определяли с помощью набора реагентов HBV-Monitor-FL («АмплиСенс», Россия). Для определения вирусных геномов использовалась разработанная нами NGS-панель HBV-seq для полногеномного секвенирования ВГВ. Все расчеты и визуализация результатов проводились на языке Python. Различия между категориальными переменными анализировались с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 . Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все указанные нуклеотидные позиции соответствуют референсу AF121240 базы данных HBVdb.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все участники исследования с ГЦК были мужчинами, поэтому контрольная группа также состояла из мужчин. Средний возраст участников с ГЦК составлял $63,9 \pm 10,2$ года, в контрольной группе — $57,0 \pm 11,4$ года, между группами не было выявлено статистически достоверного различия в возрасте (p Манна — Уитни $> 0,05$). Медиана вирусной нагрузки в группе ГЦК составляла $8,05 \times 10^4$ МЕ/мл, в контрольной группе — $5,29 \times 10^3$ МЕ/мл. Между группами также не наблюдалось статистически достоверного различия вирусной нагрузки (p Манна — Уитни $> 0,05$). При помощи разработанной нами панели HBV-seq были определены полноразмерные геномы ВГВ в исследуемых образцах. Генотипы определяли по сходству с референсными геномами HBVdb, в неоднозначных случаях строили филогенетическое дерево. Все образцы представляли генотип D. Распределение подтипов D1/D2/D3 в группе ГЦК составляло 4/0/3 случая, в контрольной группе — 18/5/7. На основании полученных геномных данных были определены аминокислотные последовательности вирусных белков. В таблице представлены аминокислотные мутации, содержащиеся в образцах участников с ГЦК и имеющие клиническую важность согласно литературным данным. Полужирным шрифтом выделены мутации, статистически чаще встречающиеся в группе ГЦК в нашем исследовании по сравнению с контрольной группой.

В области соге-белка у обследованных пациентов выявлялись 6 мутаций — *cE64D*, *cT67N*, *cA74G*, *cE77Q*, *cA80I/T* и *cP130Q/L*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области соге в исследуемых группах представлена на рис. 1.

Таблица. Мутации ВГВ в группе пациентов с ГЦК [таблица составлена авторами] / HBV mutations in the group of patients with HCC [table compiled by the authors]

	Core-белок	S-белок	X-белок	P-белок
Образец № 1	<i>cA74G</i> , <i>cA80I/T</i> , <i>cP130Q/L</i>			
Образец № 2	<i>cT67N</i> , <i>cA74G</i> , <i>cE77Q</i> , <i>cA80I/T</i>	<i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT66S</i> , <i>pH289C/P</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i> , <i>pL450M</i> , <i>rt115</i> , <i>pC667R/Y</i> , <i>rt332</i>
Образец № 3	<i>cE64D</i> , <i>cA74G</i> , <i>cA80I/T</i>	<i>sA166G</i> , <i>sT189I</i>		<i>pS285A</i> , <i>pL335H/I</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i>
Образец № 4	<i>cE64D</i> , <i>cT67N</i> , <i>cA80I/T</i> , <i>cP130Q/L</i>	<i>sR122K</i> , <i>sY134H/F</i>	<i>xH94Y</i> , <i>xK130M</i>	<i>pT239A</i> , <i>pH289C/P</i>
Образец № 5	<i>cE64D</i> , <i>cT67N</i>	<i>sP120T</i> , <i>sT189I</i> , <i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT239A</i> , <i>pS285A</i> , <i>pL335H/I</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i>
Образец № 6		<i>sA166G</i> , <i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT66S</i> , <i>pS285A</i> , <i>pL450M</i> , <i>rt115</i> , <i>pC667R/Y</i> , <i>rt332</i>

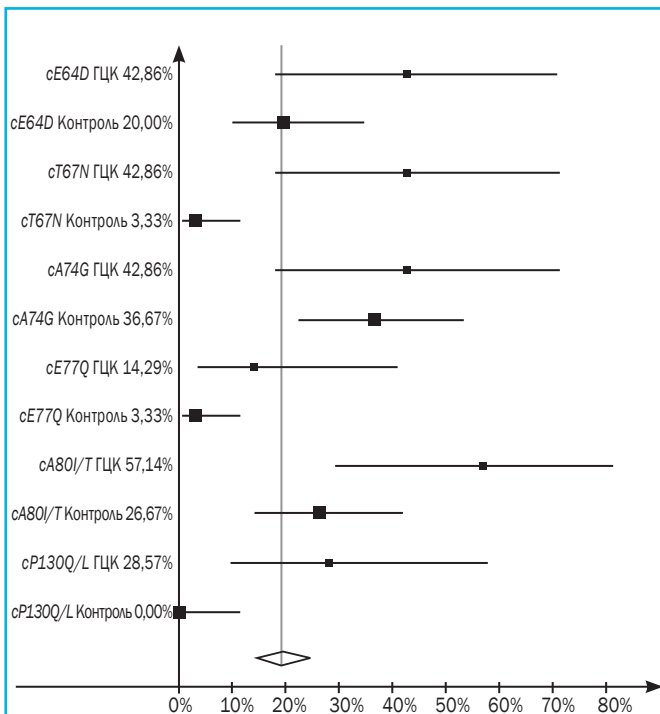


Рис. 1. Частота встречаемости отдельных мутаций в области core-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of individual mutations in the core protein region in the study groups [provided by the authors]

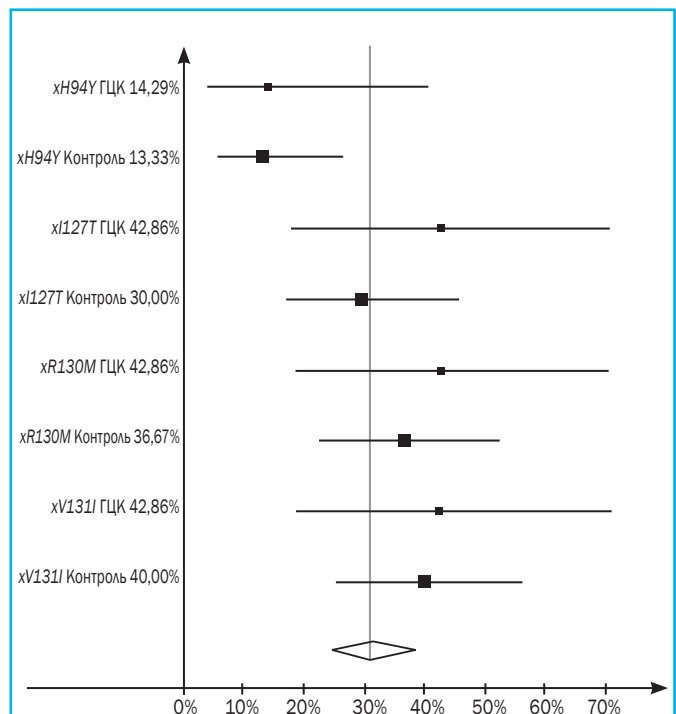


Рис. 3. Частота встречаемости отдельных мутаций в области X-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the X-protein region in the study groups [provided by the authors]

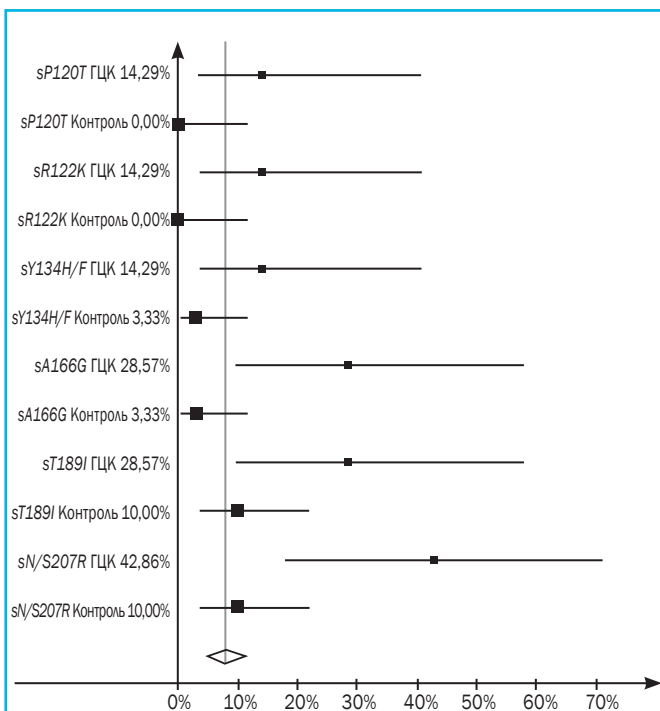


Рис. 2. Частота встречаемости отдельных мутаций в области S-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the S-protein region in the study groups [provided by the authors]

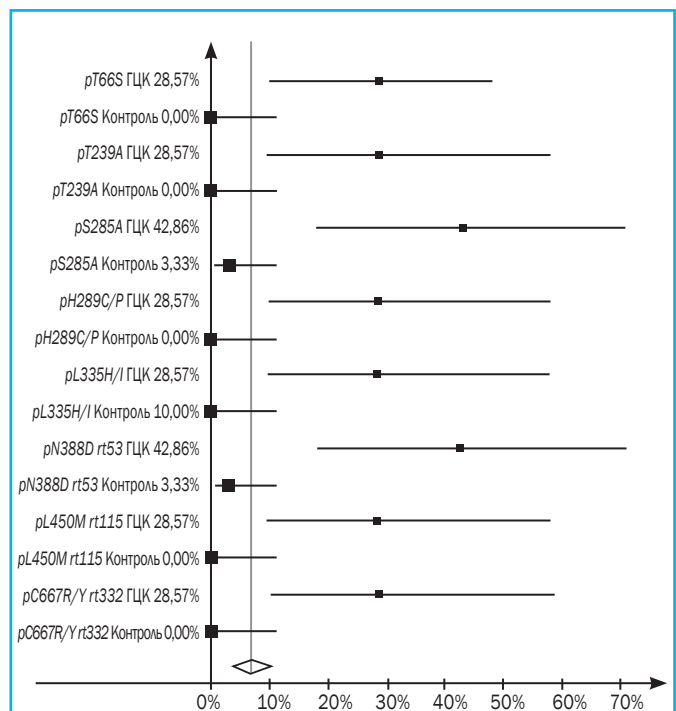


Рис. 4. Частота встречаемости отдельных мутаций в области R-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the R-protein region in the study groups [provided by the authors]

Статистически значимые отличия в основной группе и группе сравнения наблюдались для двух из представленных мутаций: *cT67N* ($p = 0,016$, критерий χ^2) и *cP130Q/L* ($p = 0,03$, критерий χ^2).

В области S-белка обнаружены 6 мутаций: *sP120T*, *sR122K*, *sY134H/F*, *sA166G*, *sT189I*, *sN/S207R*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области S-белка в исследуемых группах представлена на рис. 2. Достоверных различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

В области X-белка обнаружены 4 мутации: *xH94Y*, *xI127T*, *xK130M*, *xV131I*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области X-белка в исследуемых группах представлена на рис. 3. Достоверных различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

В области Р-белка обнаружены 8 мутаций: *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D* *rt53*, *pL450M* *rt115*, *pC667R/Y* *rt332*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области Р-белка в исследуемых группах представлена на рис. 4.

Статистически значимые отличия между основной группой и группой сравнения были получены для всех представленных мутаций: *pT66S* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pT239A* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pS285A* ($p = 0,02$, критерий χ^2), *pH289C/P* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pL335H/I* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pN388D* *rt53* ($p = 0,02$, критерий χ^2), *pL450M* *rt115* ($p = 0,03$, критерий χ^2) и *pC667R/Y* *rt332* ($p = 0,03$, критерий χ^2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был определен ряд мутаций в различных регионах генома ВГВ, которые могут быть ассоциированы с высоким риском ГЦК. В области core у пациентов с ГЦК выявлялись мутации *cE64D*, *cT67N*, *cA74G*, *cE77Q*, *cA80I/T* и *cP130Q/L*. Для мутаций *E64D*, *E77Q*, *A80I/T* была показана их связь с тяжелым течением ХГВ и риском ГЦК [18]. Мутация *cT67N*, которая в нашем исследовании достоверно чаще встречалась у пациентов с ГЦК, также была ассоциирована с ГЦК в исследовании на иранской популяции [19]. В области X-гена примерно у половины участников исследования в группе ГЦК были отмечены мутации *xI127T*, *xK130M*, *xV131I*, которые связывают с повышенным риском ГЦК в ряде статей [7, 20, 21]. В области S-гена было определено по одной мутации *sP120T* и *sY134F*, которые связывают с неэффективностью вакцинации и иммунотерапии [22]. Также нами был определен ряд мутаций в Р-белке, которые статистически достоверно чаще встречались в группе участников с ГЦК: *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D* (*rtN53D*), *pL450M* (*rtL115M*), *pC667R/Y* (*rtC332R/Y*). Данные мутации не были отмечены ранее в литературных данных, что может быть связано с тем, что в большинстве статей, посвященных ВГВ, секвенировали только определенную область вирусного генома (С-, X- или S-ген), в то время как данные мутации находятся в наименее изученной области генома.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наши результаты показывают высокую генетическую вариативность ВГВ у пациентов с ГЦК. Определение значения отдельных мутаций ВГВ и их ассоциаций для прогноза развития ГЦК является перспективным направлением современной медицины. ЛВ

Вклад авторов:

Концепция статьи — Гришаева А. А., Хафизов К. Ф.
Концепция и дизайн исследования — Хафизов К. Ф.
Написание текста — Гришаева А. А., Чанышев М. Д.
Сбор и обработка материала — Глушенко А. Г., Макашова В. В.

Анализ материала — Чанышев М. Д., Глушенко А. Г., Чернышова А. С.
Редактирование — Чернышова А. С., Понежева Ж. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Понежева Ж. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Grishaeva A. A., Khafizov K. F.

Study concept and design — Khafizov K. F.

Text development — Grishaeva A. A., Chanyshv M. D.

Collection and processing of material — Glushchenko A. G., Makashova V. V.

Material analysis — Chanyshv M. D., Glushchenko A. G., Chernyshova A. S.

Editing — Chernyshova A. S., Ponezheva Zh. B.

Approval of the final version of the article — Ponezheva Zh. B.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (протокол № 133 от 2 марта 2023 г.).

Ethical approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор (Protocol No. 133 dated March 2, 2023).

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта ЦНИИЭ (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200041-3).

Funding. The study was carried out at the expense of the grant of the Central Research Institute of Epidemiology (R&D INIAS No. 124021200041-3).

Литература/References

1. El-Serag H. B., Rudolph K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2557-2576.
2. Venook A. P., Papandreou C., Furuse J., de Guevara L. L. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010; 15: 5-13.
3. Cancer IARC. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization; 2012. 9, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
4. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127: S35-S50.
5. Sherman M. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76: S6-S9.
6. Chan H. L., Hui A. Y., Wong M. L., Tse A. M., Hung L. C., Wong V. W., et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53: 1494-1498.
7. Kuang S. Y., Jackson P. E., Wang J. B., et al. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 3575-3580.
8. Pollicino T., Cacciola I., Saffioti F., Raimondo G. Hepatitis B virus PreS/S gene variants: pathobiology and clinical implications. *J Hepatol*. 2014; 61: 408-417.
9. Liu S., Zhang H., Gu C., Yin J., He Y., Xie J., et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1066-1082.
10. Chen C. H., Hung C. H., Lee C. M., Hu T. H., Wang J. H., Wang J. C., et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1466-1474.
11. Brüss V. Revisiting the cytopathic effect of hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2002; 36: 1327-1329.
12. Warner N., Locarnini S. The antiviral drug selected hepatitis B virus rtA181T/sw172/ mutant has a dominant negative secretion defect and alters the typical profile of viral rebound. *Hepatology*. 2008; 48: 88-98.
13. Jiang D.-K., Sun J., Cao G., et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2013; 45: 72-75.

14. Ning Q., Yang T., Guo X., Huang Y., Gao Y., Liu M., Yang P., Guan Y., Liu N., Wang Y., Chen D. CHB patients with rtA181T-mutated HBV infection are associated with higher risk hepatocellular carcinoma due to increases in mutation rates of tumour suppressor genes. *J Viral Hepat.* 2023; 30 (12): 951-958. DOI: 10.1111/jvh.13886. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37735836.
15. Останкова Ю. В., Серикова Е. Н., Семенов А. В., Зуева Е. Б., Валутите Д. Э., Шемелев А. Н., Зурочка В. А., Тотолян А. А. Молекулярно-генетическая характеристика полноразмерного генома вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови в Уральском федеральном округе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022; 6 (99): 637-650. DOI: 10.36233/0372-9311-325.
16. Останкова Ю. В., Семенов А. В., Тотолян А. А. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (10): 635-640. Oostankova Yu. V., Serikova E. N., Semenov A. V., Zueva E. B., Valutite D. E., Schemelev A. N., Zurochka V. A., Totolyan A. A. Molecular and genetic characterization of the hepatitis B virus full-length genome sequences identified in HBsAg-negative blood donors in Ural Federal District. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022; 99 (6): 637-650. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-325>
17. Чанышев М. Д., Власенко Н. В., Роев Г. В., Котов И. А., Глущенко А. Г., Макашова В. В., Хафизов К. Ф., Акимкин В. Г. Амплификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: Orthohepadnavirus). *Вопросы вирусологии.* 2024; 1 (69): 65-75. DOI: 10.36233/0507-4088-212. Oostankova Yu. V., Semenov A. V., Totolian Areg A. Hepatitis B virus identification in a blood plasma at a low viral load. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2019; 64 (10): 635-640 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-635-640>
18. Al-Qahtani A. A., Al-Anazi M. R., Nazir N., Abdo A. A., Sanai F. M., Al-Hamoudi W. K., Alswat K. A., Al-Ashgar H. I., Khan M. Q., Albenmoussa A., El-Shamy A., Alanazi S. K., Dela Cruz D., Bohol M. F. F., Al-Ahdal M. N. The Correlation Between Hepatitis B Virus Precore/Core Mutations and the Progression of Severe Liver Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 355. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00355. PMID: 30406036; PMCID: PMC6204459.
19. Sanai F. M., Hashemi S. M. A., Dehno S. Z. S., Asl M. M., Moini M., Malek-Hosseini S. A., Hosseini S. Y., Sarvari J. Precore/core mutations of hepatitis B virus genotype D arising in different states of infection. *Clin Exp Hepatol.* 2022; 8 (1): 21-28. DOI: 10.5114/ceh.2022.114253. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35415256; PMCID: PMC8984791.
20. Al-Qahtani A. A., Al-Anazi M. R., Nazir N., Ghai R., Abdo A. A., Sanai F. M., Al-Hamoudi W. K., Alswat K. A., Al-Ashgar H. I., Khan M. Q., Albenmoussa A., Cruz D. D., Bohol M. F. F., Al-Ahdal M. N. Hepatitis B virus (HBV) X gene mutations and their association with liver disease progression in HBV-infected patients. *Oncotarget.* 2017; 8 (62): 105115-105125. DOI: 10.18632/oncotarget.22428. PMID: 29285238; PMCID: PMC5739625.
21. Lin X., Xu X., Huang Q. L., Liu Y. Q., Zheng D. L., Chen W. N., Lin J. Y. Biological impacts of "hot-spot" mutations of hepatitis B virus X proteins are genotype B and C differentiated. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (30): 4703-4708. DOI: 10.3748/wjg.v11.i30.4703. PMID: 16094714; PMCID: PMC4615415.
22. Coppola N., Onorato L., Minichini C., Di Caprio G., Starace M., Sagnelli C., Sagnelli E. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants. *World J Hepatol.* 2015; 7 (27): 2729-2739. DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2729. PMID: 26644816; PMCID: PMC4663392.

Сведения об авторах:

Гришаева Антонина Алексеевна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antoninagrishaeva@yandex.ru

Чанышев Михаил Дамирович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное

учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; chanishq@gmail.com

Глущенко Альбина Григорьевна, лаборант-исследователь лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; albinaglushchenko@gmail.com

Макашова Вера Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; veramakashova@yandex.ru

Чернышова Анастасия Сергеевна, лаборант лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; AsyaQ01@gmail.com

Хафизов Камил Фаридович, к.б.н., заведующий лабораторией геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; kkhafizov@gmail.com

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., доцент, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@pcr.ru

Information about the authors:

Antonina A. Grishaeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antoninagrishaeva@yandex.ru

Mikhail D. Chanyshev, Cand. of Sc. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; chanishq@gmail.com

Albina G. Glushchenko, laboratory research assistant, Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; albinaglushchenko@gmail.com

Vera V. Makashova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; veramakashova@yandex.ru

Anastasia S. Chernyshova, laboratory assistant of Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; AsyaQ01@gmail.com

Kamil F. Khafizov, Cand. of Sc. (Biol.), Head of Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; kkhafizov@gmail.com

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Поступила/Received 18.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.12.2024

Принята в печать/Accepted 20.12.2024

Продукты из козьего молока в питании детей

С. Г. Макарова¹

А. А. Галимова²

Е. Е. Емельяшенков³ ✉

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия, sm27@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия, albina86@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия, dkswdsman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0995-4260>

Резюме

Введение. Данный обзор представляет собой анализ особенностей козьего молока как сырья для производства смесей для искусственного вскармливания. В настоящее время все более широкое распространение получают детские смеси на основе козьего молока. Несмотря на то что состав детских смесей регламентирован по всем компонентам, исходное сырье не может не влиять на особенности конечного продукта. В отличие от коровьего молока, продуцируемого мерокриновым типом секреции, козье, как и женское молоко, характеризуется апокриновым типом. При данном типе секреции содержание биологически активных веществ в молоке больше за счет частичного разрушения секретирующей клетки, в связи с этим ребенок получает больше соединений, способствующих восстановлению и защите слизистой кишечника. Еще одним преимуществом перед коровьим молоком является более рыхлое створаживание казеина козьего молока, что делает его более доступным протеазам, а также более высокое содержание ω -3 жирных кислот, олигосахаридов и нуклеотидов, положительное влияние на микробиоту кишечника. Однако, поскольку лишь часть полезных свойств исходного сырья сохраняется в готовом продукте, преимущества смесей на основе козьего молока обязательно должны быть продемонстрированы в клинических исследованиях.

Заключение. Смесей на козьем молоке у разных производителей значительно варьируют по составу, что влияет на переносимость и гипоаллергенные свойства конечного продукта. В то же время сохраняются рекомендации о том, что смеси на основе козьего молока не могут использоваться в питании детей с аллергией на белки коровьего молока на элиминационном этапе диетотерапии. В России на сегодняшний день можно приобрести смеси на основе козьего молока от ряда производителей, в том числе новые отечественные смеси на козьем молоке с комплексом из пяти основных олигосахаридов грудного молока (5-НМО complex).

Ключевые слова: козье молоко, детская смесь, детское питание, олигосахариды грудного молока

Для цитирования: Макарова С. Г., Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е. Продукты из козьего молока в питании детей. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 44-51. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.007>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Goat milk products in children's nutrition

Svetlana G. Makarova¹

Albina A. Galimova²

Evgeny E. Emelyashenkov³ ✉

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, sm27@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, albina86@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>

³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, dkswdsman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0995-4260>

Abstract

Background. This review analyzes the features of goat milk as a raw material for the production of infant formulae for artificial feeding. Nowadays, infant formulas based on goat's milk are becoming more and more widespread. Despite the fact that the composition of infant formulas is regulated for all components, the initial raw material cannot but influence the features of the final product. Unlike cow's milk, produced by merocrine type of secretion, goat's milk, as well as women's milk, is characterized by apocrine type. With this type of secretion, the content of biologically active substances in milk is greater due to the partial destruction of the secreting cell, in this regard, the child receives more compounds that contribute to the restoration and protection of the intestinal mucosa. Another advantage over

cow's milk is the looser coagulation of goat's milk casein, which makes it more accessible to proteases, as well as a higher content of ω -3 fatty acids, oligosaccharides and nucleotides, a positive effect on the intestinal microbiota. However, since only part of the beneficial properties of the original raw material are retained in the finished product, the benefits of formulas based on goat's milk must necessarily be demonstrated in clinical trials.

Conclusion. Formulas based on goat's milk from different manufacturers vary significantly in composition, which affects the tolerability and hypoallergenic properties of the final product. At the same time, there are still recommendations that goat milk-based mixtures cannot be used in the nutrition of children with allergy to cow's milk proteins at the elimination stage of diet therapy. In Russia, goat milk-based formulas are currently available from a number of manufacturers, including the new domestic goat milk-based formulas with a complex of five basic oligosaccharides of breast milk (5-NMO complex).

Keywords: goat milk, infant formula, child nutrition, Human milk oligosaccharide

For citation: Makarova S. G., Galimova A. A., Emelyashenkov E. E. Goat milk products in children's nutrition. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.007>

Conflict of interests. Not declared.

Согласно определению, «адаптированные молочные смеси — пищевая продукция для детского питания для детей раннего возраста, произведенная в жидкой или порошкообразной форме на основе коровьего молока или молока других продуктивных животных и максимально приближенная по химическому составу к женскому молоку в целях удовлетворения физиологических потребностей детей первого года жизни в необходимых веществах и энергии» [1].

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КОЗЬЕГО МОЛОКА КАК СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

В отношении детских смесей следует отметить, что независимо от исходного сырья современные адаптированные молочные смеси соответствуют строгим международным стандартам, регламентирующим состав заменителей женского молока, которые установлены на основании многочисленных клинико-физиологических и клинико-биохимических исследований:

- Codex Alimentarius Commission of FAO / WHO / International Food Standards / Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. CODEX STAN 72-1981 (Комиссия ФАО/ВОЗ по Алиментарному кодексу / Международные стандарты на пищевые продукты / (Стандарт на смеси для детского питания и смеси для специальных медицинских целей, предназначенные для младенцев. СТАНДАРТ КОДЕКСА STAN 72-1981);

- Рекомендации комиссии Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии и диетологии / European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGAN) — Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group, 2005 (Рекомендации международной экспертной группы, координируемой ESPGHAN, 2005 г.);

- EFSA / Panel on Dietetic Products / Nutrition and Allergies — NDA, 2003, 2014 (EFSA / Экспертная группа по диетическим продуктам / Питание и аллергии — NDA, 2003, 2014).

Козье молоко имеет давнюю историю применения в детском питании. Так, широкое распространение получили детские искусственные смеси на основе козьего молока [2].

В 2012 г. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) сделало допустимым использование козьего молока для производства детских смесей [3]. В августе 2013 г. данное разрешение было внесено в соответствующую

директиву (Directive 2006/141/EC) [4]. В нашей стране основополагающими документами в течение многих лет служили СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» и СанПиН 2.3.2.1940-05 «Организация детского питания». В настоящее время основным нормативным документом для оценки качества и безопасности адаптированных детских молочных смесей является технический регламент Таможенного Союза Евразийского экономического сообщества (ЕврАзЭС) «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) [2].

Несмотря на стандартизацию состава детских молочных смесей, особенности исходного сырья не могут не влиять на свойства конечного продукта. В отличие от коровьего молока, продуцируемого мерокриновым типом секреции, козье, как и женское молоко, характеризуется апокриновым типом. При данном типе секреции биологически активных веществ содержится в молоке больше за счет частичного разрушения секретирующей клетки. Таким образом, при питании смесями на основе козьего молока ребенок получает больше аминокислот, полиаминов, факторов роста и других соединений, способствующих восстановлению и защите слизистой кишечника [5].

Козье молоко содержит формы казеина, при переваривании которых образуется более рыхлый и пористый творожистый сгусток, чем при переваривании белков коровьего молока. Образование рыхлого творожистого казеинового сгустка в желудке ребенка облегчает доступ пищеварительных ферментов к молочным белкам. Кроме того, показано, что казеин козьего молока переваривается быстрее и легче казеина коровьего молока. Это происходит благодаря более низкому содержанию α 1-казеина и более высокому — β -казеина [5-7]. Помимо того, бета-казеин козьего молока, в отличие от коровьего, не содержит генетического варианта белка A1-бета-казеина. Бета-казеины-7, образующиеся при переваривании данного варианта белка, могут приводить к воспалительному процессу в кишечнике. Также известно, что скорость гидролиза бета-лактоглобулина коровьего молока значительно ниже, чем бета-лактоглобулина козьего [8]. По сравнению с козьим молоком, в коровьем преобладающей фракцией казеиновых белков является альфа-s1-казеин. Творожистый сгусток, формирующийся при потреблении коровьего молока и продуктов на его основе, более твердый и плотный, что затрудняет его переваривание [5].

Изучение кинетики переваривания белка детской смеси на козьем молоке показало, что она более сравнима с таковой у грудного молока, чем у детской смеси на коровьем молоке, в частности, были показаны особенности гидролиза, которые могут способствовать более быстрому начальному перевариванию белков смеси на основе козьего молока [9].

Козье молоко содержит меньше нуклеотидов, чем грудное, однако значимо превосходит по количеству данных соединений коровье [2].

Жировая фракция козьего молока также значимо отличается от жировой фракции коровьего. Обращает на себя внимание повышенное содержание коротко- и среднецепочечных жирных кислот (КЦЖК и СЦЖК). Такой состав оказывает влияние на размер жировых глобул. Поскольку глобулы козьего молока меньше (0,1–2 мкм), чем глобулы коровьего (2–4 мкм), они усваиваются кишечником значительно быстрее. На высокую усвояемость козьего молока влияет и то, что для всасывания СЦЖК не требуется участия желчных кислот и панкреатических ферментов — они всасываются непосредственно в венозную сеть и, следовательно, легче усваиваются детьми [2, 8, 10–12]. Профиль жирных кислот козьего молока в значительной степени зависит от питания животного [13], но содержание в козьем молоке олеиновой, докозагексаеновой, арахидоновой, линолевой и α -линолевой кислот никогда не достигает их уровня в грудном молоке [14], поэтому в процессе приготовления искусственных смесей эти показатели приводятся к требуемым стандартам.

Особенностью углеводного состава козьего молока является природно высокое содержание олигосахаридов по сравнению с коровьим. Козье молоко содержит в 4–10 раз больше олигосахаридов (0,25–0,3 г/л), чем коровье (0,03–0,06 г/л) [15]. Известно, что женское молоко содержит порядка тысячи разновидностей олигосахаридов, из которых хорошо изучены около двухсот [16, 17]. Основную массу олигосахаридов грудного молока (ОГМ) составляют фукозилированные молекулы: 2'-фукозиллактоза (2'-FL), 3'-фукозиллактоза (3'-FL) и лакто-N-фукопентаоза (LNFP I, II, III). Синтез олигосахаридов происходит исключительно в молочных железах кормящей женщины. Попадая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки практически в неизменном виде. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты с образованием КЦЖК. ОГМ характеризуются протективным влиянием не только за счет их пребиотического эффекта, но и высокой способности к адгезии к рецепторам патогенов. Более того, ОГМ обладают системным иммуномодулирующим действием. Наконец, ОГМ обеспечивают постнатальное развитие центральной нервной системы ребенка [18, 19].

Козье молоко отличается высоким содержанием и разнообразием природных олигосахаридов, 90% из которых попадают в кишечник в неизменном виде, проявляя пребиотический эффект. В настоящее время хорошо изучены 14 олигосахаридов козьего молока, 5 из которых — 3'-SL, 6'-SL, 2'-FL, LNH, LNT — идентичны ОГМ [20]. Вышеперечисленные соединения ускоряют рост лакто- и бифидобактерий в кишечнике.

Так, при исследовании коммерческой смеси на предмет наличия в них природных олигосахаридов было показано

наличие четырнадцати поддающихся количественному определению олигосахаридов в смеси для детского питания на основе козьего молока (первая и вторая формула). Количество их было близко к содержанию в нативном козьем молоке. Из них пять были структурно аналогичны обнаруженным в грудном молоке. Было показано, что эти олигосахариды значительно усиливают рост бифидо- и лактобактерий и снижают адгезию *Escherichia coli* NCTC 10418 и *Salmonella typhimurium* к клеткам линии Сасо-2. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что олигосахариды, естественным образом присутствующие в детских смесях на основе козьего молока, обладают пребиотическими и антипатогенными адгезивными свойствами и могут приносить пользу кишечнику младенцев [21].

Показано, что олигосахариды козьего молока способствовали увеличению адгезии бифидобактерии лонгум (подвид инфантис) к клеткам кишечника HT-29 в восемь раз активнее по сравнению с олигосахаридами коровьего молока [22].

Доказано, что различные олигосахариды имеют разные механизмы воздействия, функции и преимущества. Соответственно, наличие и многообразие структур олигосахаридов в детской смеси оказывают благоприятное воздействие на здоровье ребенка [23–25].

Есть данные, что структурные особенности козьего молока способствуют лучшей усвояемости минеральных веществ. Помимо того, в козьем молоке выше уровни витаминов группы В, а также витаминов А и С, притом что уровень фолиевой кислоты и железа в козьем молоке значительно ниже, чем в коровьем и женском [8, 26].

Исходя из перечисленных выше результатов исследований можно предположить, что воздействие козьего молока на кишечную микробиоту и ее метаболизм может существенно отличаться от эффектов коровьего молока, что также может способствовать купированию некоторых симптомов функциональных нарушений со стороны органов пищеварения, однако требует дальнейшего изучения.

Таким образом, козье молоко как исходное сырье для производства детских молочных смесей имеет ряд преимуществ перед коровьим — более рыхлое створаживание казеина козьего молока, что делает его более доступным протеазам, а также более высокое содержание ω -3 жирных кислот, олигосахаридов и нуклеотидов, положительное влияние на микробиоту кишечника. Однако, поскольку лишь часть полезных свойств исходного сырья сохраняется в готовом продукте, преимущества смесей на основе козьего молока обязательно должны быть продемонстрированы в клинических исследованиях.

В России на сегодняшний день можно приобрести смеси на основе козьего молока от ряда производителей, в том числе новые отечественные смеси Нутрилак на козьем молоке с комплексом из пяти основных ОГМ (5-НМО complex) (см. табл.).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

К настоящему времени опубликован целый ряд когортных и три двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования с оценкой развития детей, которых вскармливали смесью на основе белков козьего молока,

Таблица. **Смеси на козьем молоке на территории РФ**
[таблица составлена авторами] / Goat milk infant formula in Russian Federation territory [table compiled by the authors]

Фирма-производитель	Страна	Бренды
Инфаприм	Россия	Нутрилак
Бибиколь	Новая Зеландия, Германия	Нэнни
Nestle	Швейцария	NAN
Nutricia	Нидерланды	Bebelac
Hyproca nutrition, S.A.	Нидерланды	Kabrita
Industrias Lacteas Asturianas, S.A.	Испания	Мамако

по сравнению с находившимися на вскармливании смесью на основе коровьего молока.

В проспективном когортном исследовании Y. Han с соавт. приняли участие 976 детей в возрасте до 1 года, которых вскармливали грудным молоком, смесью на основе козьего молока без добавления сыворотки, смесью на основе коровьего молока с сывороткой или комбинацией грудного молока и смеси в течение первых четырех месяцев жизни. Независимо от типа вскармливания, дети демонстрировали сходные показатели физического развития к 12 месяцам жизни. Также по данным исследования у детей на смеси на основе козьего молока отмечался более частый стул по сравнению со вскармливаемыми смесью на основе коровьего, по характеру и частоте он не отличался от стула детей на грудном вскармливании [27].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании C. Grant и соавт., в котором изучалась смесь на основе козьего молока, участвовали 62 ребенка в возрасте от 0 до 6 месяцев. Не было получено различий между физическим развитием детей двух групп. У получавших смесь на основе козьего молока наблюдалась более мягкая консистенция стула. Значимых различий между длительностью периодов плача и скоростью засыпания детей не отмечалось [28].

В другом рандомизированном исследовании, длившемся 12 месяцев, участвовали 200 детей младше 12 месяцев с рандомизированным распределением по группам, получавшим смесь на основе либо коровьего, либо козьего молока, а также 100 детей на грудном вскармливании в параллельной группе [29]. Не было обнаружено значимых различий между физическим развитием получавших разные виды смесей, но у детей на искусственном вскармливании вне зависимости от вида смеси отмечалось повышение тощей массы при осмотре в возрасте 4 и 6 месяцев по сравнению с детьми на грудном вскармливании [29].

В исследовании от 2015 г. между группами детей, получавших смеси на основе козьего и коровьего молока, не было установлено значимых различий по антропометрическим показателям, результатам анализов крови, мочи и кала, а также частоте стула, плача или нежелательных явлений (НЯ) [30].

По результатам исследования, проведенного в 2014 г., уровни фолатов, ферритина, гемоглобина в крови, а также показатель гематокрита у получавших смесь на основе козьего молока были схожи с показателями детей на грудном вскармливании. Это подтвердило получение адекват-

ного количества фолиевой кислоты и железа детьми [31]. Отмечались небольшие различия в аминокислотном профиле у детей на грудном и искусственном вскармливании, но показатели в обеих группах оставались в пределах нормы. Азот мочевины в крови был на 11% ниже у детей на смеси на основе козьего молока по сравнению с детьми, получавшими смесь на основе коровьего молока. Также не было значимых различий в частоте возникновения аллергических реакций и прочих НЯ [31].

По результатам исследования Tannock с соавт., микробиота получавших смесь на основе козьего молока была ближе по составу к микробиоте детей на грудном вскармливании, чем при получении смеси на основе коровьего молока [32].

В исследовании нескольких клинических случаев у младенцев с симптомами запора, получавших смесь с белками коровьего молока, стул становился более мягким, а эпизоды плача — более редкими после замены на смесь с белками и жирами козьего молока [33].

В 2017 г. было проведено многоцентровое исследование, включавшее 190 детей в возрасте от 0 до 5 месяцев, переведенных на смесь на основе козьего молока. Через месяц после начала наблюдения показатели физического развития подавляющего числа детей соответствовали гармоническому развитию. Снизилась частота метеоризма, колик и запоров, увеличилось число младенцев с кашицеобразной консистенцией стула. Анализ уровня IgE к белкам коровьего и козьего молока не выявил у получавших смесь сенсibilизации к данным белкам как в начале наблюдения, так и в конце [34].

Отечественное исследование 2018 г. подтвердило эффективность смесей на основе козьего молока для купирования функциональных расстройств ЖКТ и ускоренного набора массы тела у детей с пре- и постнатальной гипотрофией. За время наблюдения среднесуточные прибавки массы тела составили на 1-й неделе применения смеси у детей 1-го месяца жизни в среднем 28 г, на 2-й неделе приема смеси — в среднем 39 г. Среднесуточная прибавка массы тела на протяжении всего периода наблюдения составила 31 г [35].

Авторы работы 2017 г. отметили снижение частоты колик с 73,7% до 23,4% у получавших смесь на основе козьего молока, что значительно превышало эффект от смеси на коровьем молоке (снижение на 16,6%). Не было значимых отличий в снижении количества и интенсивности срыгиваний между детьми двух групп, хотя в целом оба вида смесей оказывали достоверный положительный эффект. По данным копрологического анализа был установлен более низкий уровень жирных кислот и сниженный уровень слизи и лейкоцитов в кале детей на смеси на основе козьего молока. Авторы отметили значимое увеличение прибавки роста и массы у таких детей по сравнению с детьми на грудном вскармливании и в большей степени — по сравнению с детьми на смеси на основе коровьего молока [5].

В исследовании 2018 г. продемонстрирована эффективность смеси на основе козьего молока с пребиотиками при купировании функциональных запоров. Через месяц после перевода на вышеуказанную смесь из 32 детей только у 5 (15,6%) сохранились запоры. Отмечалось значимое снижение частоты срыгиваний, кишечных колик и метеоризма [36].

В исследовании, проведенном в 2014 г. и включавшем 60 детей в основной и контрольной группе [37], у большинства получавших смесь купировались срыгивания, кишечные колики, жидкий стул и запоры. По результатам копрограммы у большинства детей снизилось количество нейтрального жира, слизи и жирных кислот в стуле. При исследовании микрофлоры было установлено снижение роста грибов рода *Candida* и золотистого стафилококка при увеличении числа бифидобактерий и лактобактерий [37].

И. И. Балаболкина и соавт. в работе 2009 г. [38] отмечают высокую эффективность смеси на основе козьего молока по сравнению с соевой и смесью на основе коровьего молока у пациентов с atopическим дерматитом. Положительный эффект диетотерапии проявлялся снижением симптоматики основного заболевания, а также уровня IgE в крови. У 76,9% детей основной группы отмечалось повышенное содержание IgE к белкам коровьего, но не козьего молока. У таких детей не отмечалось аллергической реакции при применении смеси на основе козьего молока.

Результаты работы С. Н. Денисовой (2014 г.) [39] показали отсутствие достоверных различий между антропометрическими показателями и уровнем альбумина и преальбумина у получавших смеси на основе козьего молока по сравнению с детьми на грудном вскармливании или получавшими другие лечебные смеси [39].

По результатам метаанализа, включающего четыре рандомизированных исследования и данные по 670 младенцам, у получавших смеси на основе козьего и коровьего молока не было значимых различий в антропометрических показателях, а также частоте аллергических реакций на смесь. Авторы отметили более высокую частоту стула у детей, получавших смесь на основе козьего молока (в среднем 6–7 раз в сутки по сравнению с 1–2 разами у детей на смеси из коровьего молока) и более мягкую консистенцию кала, соответствующую возрастной норме. Полученных данных было недостаточно, чтобы твердо указать на более высокую эффективность смесей на основе козьего молока [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЗЬЕГО МОЛОКА В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

В исследовании 2021 г. [41] кисломолочные продукты из козьего молока были введены в рацион детей от 8 месяцев до 4 лет в Специализированном доме ребенка. За два месяца наблюдения у детей из основной группы аллергических реакций, жидкого стула, болей в животе или диспепсических расстройств не отмечалось. У наблюдаемых детей индекс массы тела оказался выше на 10% по сравнению с контрольной группой, где дети получали кисломолочные продукты из коровьего молока. Шелушение кожи, трещины и папулезные высыпания, отмечавшиеся у 55,17% детей, к концу второго месяца купировались. У 33,3% детей до начала исследования отмечался жидкий стул с задержкой дефекации (1 раз в два дня). К концу первого месяца у таких детей стул стал ежедневным и более оформленным. Нормализация микрофлоры кишечника отмечалась у 28 из 30 детей [41].

В обзоре литературы 2022 г., рассматривающем возможную пользу молока и продуктов на его основе от коров и других животных в борьбе с метаболическими заболеваниями и патологией сердечно-сосудистой системы, авторы

отмечают профилактический потенциал козьего молока, что связано с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов, конъюгированной линолевой кислоты и лейцина [42].

Согласно обзору исследований, проведенных в 2014 г., включение козьего молока в рацион матерей детей, страдавших atopическим дерматитом, приводило к улучшению динамики заболевания [43]. После 1–3 недель от назначения диетотерапии у детей отмечалось клиническое улучшение в виде купирования кожной симптоматики. Сухость кожи, сохранявшаяся у части из них к концу третьей недели наблюдения, купировалась к 4–5-й неделе. В другое рассматриваемое исследование были включены подростки 12–18 лет, страдавшие тяжелой бронхиальной астмой с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Через месяц после начала диетотерапии у пациентов основной группы отмечалось повышение уровня фосфора и кальция в сыворотке крови, снижение уровня почечной экскреции данных микронутриентов и повышение минеральной плотности костной ткани. В последнем изученном исследовании участвовали дети от 12 до 17 лет с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и хроническим гастродуоденитом. Аллергических реакций на сухое цельное обогащенное козье молоко не отмечалось. У детей, получавших данный продукт, уже через неделю купировались боли в эпигастральной области, боль при пальпаторном обследовании купировалась через 7–12 дней. В клиническом анализе крови было обнаружено повышение альбумина и сывороточного железа у детей на дополнительном питании [43].

ОСОБЕННОСТИ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

Хотя козье молоко является основой для создания смесей, обладающих значимыми преимуществами по сравнению со смесями на коровьем молоке, важно отметить и некоторые ограничивающие факторы для широкого использования смесей на основе козьего молока. Несмотря на то что такие смеси провоцируют аллергические реакции реже, чем смеси на основе коровьего молока, они не являются гипоаллергенными по умолчанию и, согласно последним рекомендациям ESPGHAN, не рассматриваются как продукты для профилактики или лечения аллергии к белкам коровьего молока [2, 8, 44–46]. Важным фактором является также цена производства смесей. Козы дают меньше молока в сутки, чем коровы, их поголовье меньше. Козы также требуют особых условий содержания, таких как корм высокого качества и раздельное содержание самцов и самок. Все эти факторы делают смеси на козьем молоке более дорогими, чем на коровьем [2].

Смеси на козьем молоке у разных производителей значительно варьируют по составу, в частности, есть смеси с добавлением сыворотки и без (полностью на нативных белках козьего молока), что влияет на переносимость и гипоаллергенные свойства конечного продукта. Есть продукты с различным природным содержанием молочного жира и с жировой композицией, составленной полностью из растительных масел. Новые отечественные смеси Нутрилак на нативных белках козьего молока отличаются высоким содержанием природного молочного жира, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ДНА) и дополнительно обогащены комплексом из пяти основных ОГМ. ЛВ

Вклад авторов:

Концепция статьи — Макарова С. Г.

Концепция и дизайн исследования — Макарова С. Г.

Написание текста — Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е.

Сбор и обработка материала — Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е.

Анализ материала — Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е.

Редактирование — Макарова С. Г., Емельяшенков Е. Е.

Утверждение окончательного варианта статьи — Макарова С. Г., Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е.

Contribution of authors:

Concept of the article — Makarova S. G.

Study concept and design — Makarova S. G.

Text development — Galimova A. A., Emelyashenkov E. E.

Collection and processing of material — Galimova A. A., Emelyashenkov E. E.

Material analysis — Galimova A. A., Emelyashenkov E. E.

Editing — Galimova A. A., Emelyashenkov E. E.

Approval of the final version of the article — Makarova S. G., Galimova A. A., Emelyashenkov E. E.

Литература/References

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019. 112 с. Program for optimizing feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, 2019. 112 p. (In Russ.)
2. Макарова С. Г. Смесь на основе козьего молока как современная адаптированная молочная смесь. Есть ли преимущества? Поликлиника. 2022; 5 (1): 40-46. EDN JJOYJX. Makarova S. G. Goat milk formula as a modern adapted milk formula. Are there any advantages? Poliklinika. 2022; 5 (1): 40-46. EDN JJOYJX. (In Russ.)
3. Products, EFSA Panel on Dietetic. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. EFSA Journal. 2012; 10 (3): 2603. DOI:10.2903/J.EFSA.2012.2603.
4. Commission directive 2013/46/EU of 28 August 2013 amending Directive 2006/141/EC with regard to protein requirements for infant formulae and follow-on formulae. Official Journal of the European Union L 230. 29.8.2023: 16-19.
5. Холодова И. Н., Титова Т. А., Кудаярова Л. Р., Кулакова Г. А., Нечаева В. В., Фетисова Т. Г., Желтухина М. А. Смеси на основе козьего молока: возможно ли их использование в питании детей первых месяцев жизни. Практическая медицина. 2017; 10 (111): 35-42. УДК 613.221:637.144. Kholodova I. N., Titova T. A., Kudayarova L. R., Kulakova G. A., Nechaeva V. V., Fetisova T. G., Zheltukhina M. A. Goat milk-based formulas: is it possible to use them in the nutrition of children in the first months of life. Prakticheskaya meditsina. 2017; 10 (111): 35-42. (In Russ.)
6. Тутельян В. А. Детское питание. Руководство для врачей. МИА, 2015. С. 309-311. Tutelyan V. A. Children's nutrition. The guide for doctors. MIA, 2015. 773 p. (In Russ.)
7. Asresie A., Agudna M. Bioactive Properties of Goat Milk: It's Hypoallergenic, Nutritional and Therapeutic Significance: A Review. Global Journal of Animal Scientific Research. 2014; 2 (4): 315-320.
8. Захарова И. Н., Холодова И. Н., Нечаева В. В. Смеси на основе козьего молока: есть ли преимущества? Медицинский совет. 2016; (16): 22-26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-22-26>. Zakharova I. N., Kholodova I. N., Nechaeva V. V. Goat milk-based formulas: are there any advantages? Meditsinskij Sovet. 2016; (16): 22-26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-22-26>. (In Russ.)
9. He T., Rombouts W., Einerhand A. W. C., Hotrum N., van de Velde F. Gastric protein digestion of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. Int J Food Sci Nutr. 2022; 73 (1): 28-38. DOI: 10.1080/09637486.2021.1921705.
10. Скидан И. Н. Жировые глобулы как детерминанты пищевой и биологической ценности козьего молока. Вопросы питания. 2015; 84 (2): 81-95. Skidan I. N. Fat globules as determinants of nutritional and biological value of goat milk. Voprosi Pitania, 2015; 84 (2): 81-95. (In Russ.)
11. Haq M. R. U., Kapila R., Sharma R., et al. Comparative evaluation of cow β -casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. Eur J Nutr. 2014; 53: 1039-1049. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0606-7>.
12. Sun Y., Wang C., Sun X., Guo M. Comparative Proteomics of Whey and Milk Fat Globule Membrane Proteins of Guanzhong Goat and Holstein Cow Mature Milk. J Food Sci. 2019; 84 (2): 244-253. DOI: 10.1111/1750-3841.14428.
13. Chilliard Y., Toral P. G., Shingfield K. J., Rouel J., Leroux C., Bernard L. Effects of diet and physiological factors on milk fat synthesis, milk fat composition and lipolysis in the goat: A short review. Small Ruminant Research. 2014; 122: 31-37.
14. Yanfei Wang, Xiaohong Zhou, Pimin Gong, et al. Comparative major oligosaccharides and lactose between Chinese human and animal milk. International Dairy Journal. 2020; 108: 104727. DOI: 10.1016/j.idairyj.2020.104727.
15. Martínez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A., et al. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. International Dairy Journal. 2006; 16 (2): 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.02.003>
16. Wiciński M., Sawicka E., Gębalski J., Kubiak K., Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. Nutrients. 2020; 12 (1): 266. Published 2020 Jan 20. DOI: 10.3390/nu12010266.
17. Auer F., Jarvas G., Guttman A. Recent advances in the analysis of human milk oligosaccharides by liquid phase separation methods. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2021; 1162: 122497. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122497.
18. Zhang S., Li T., Xie J., Zhang D., Pi C., Zhou L., Yang W. Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. Microb Cell Fact. 2021; 20 (1): 108. DOI: 10.1186/s12934-021-01599-y. Erratum in: Microb Cell Fact. 2021; 20 (1): 140. PMID: 34049536; PMCID: PMC8162007.
19. Hegar B., Wibowo Y., Basrowi R. W., Ranuh R. G., Sudarmo S. M., Munasir Z., Atthiyah A. F., Widodo A. D., Supriatmo, Kadim M., Suryawan A., Diana N. R., Manoppo C., Vandenplas Y. The Role of Two Human Milk Oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and Lacto-N-Neotetraose, in Infant Nutrition. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22 (4): 330-340. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.4.330. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31338308; PMCID: PMC6629589.
20. Sousa Y. R. F., Araújo D. F. S., Pulido J. O., Pintado M. M. E., Martínez-Férez A., Queiroga R. C. R. E. Composition and isolation of goat cheese whey oligosaccharides by membrane technology. Int J Biol Macromol. 2019; 139: 57-62. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2019.07.181.
21. Leong A., Liu Z., Almshawi H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S., Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. Br J Nutr. 2019; 122 (4): 441-449. DOI: 10.1017/S000711451900134X. PMID: 31196229.
22. Quinn E. M., Slattery H., Thompson A. P., Kilcoyne M., Joshi L., Hickey R. M. Mining milk for factors which increase the adherence of Bifidobacterium longum subsp. Infantis to intestinal cells. Foods. 2018; 7: 196. <https://doi.org/10.3390/foods7120196>.

23. Zuurveld M., et al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.
24. Quinn E. M., Joshi L., Hickey R. M. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides – Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci*. 2020.
25. Natividad J. M., Marsaux B., Rodenas C. L. G., Rytz A., Vandevijver G., Marzorati M., van den Abbeele P., Calatayud M., Rochat F. Human Milk Oligosaccharides and Lactose Differentially Affect Infant Gut Microbiota and Intestinal Barrier In Vitro. *Nutrients*. 2022; 14 (12): 2546. DOI: 10.3390/nu14122546. PMID: 35745275; PMCID: PMC9227761.
26. López-Aliaga I., Díaz-Castro J., Alférez M. J. M., et al. A review of the nutritional and health aspects of goat milk in cases of intestinal resection. *Dairy Sci. Technol*. 2010; 90: 611–622. <https://doi.org/10.1051/dst/2010028>.
27. Han Y., Chang E. Y., Kim J., et al. Association of infant feeding practices in the general population with infant growth and stool characteristics. *Nutr Res Pract*. 2011; 5 (4): 308–312. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.4.308.
28. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41 (11): 564–568. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x.
29. Zhou S. J., Hawke K., Collins C. T., Gibson R. A., Makrides M. Does maternal smoking in pregnancy explain the differences in the body composition trajectory between breastfed and formula-fed infants? *Br J Nutr*. 2020; 123 (4): 402–409. DOI: 10.1017/S0007114519002848.
30. Xu M., Wang Y., Dai Z., Zhang Y., Li Y., Wang J. Comparison of growth and nutritional status in infants receiving goat milk-based formula and cow milk-based formula: a randomized, double-blind study. *Food Nutr Res*. 2015; 59: 28613. Published 2015 Dec 10. DOI: 10.3402/fnr.v59.28613.
31. Zhou S. J., Sullivan T., Gibson R. A., Lönnerdal B., Prosser C. G., Lowry D. J., Makrides M. Nutritional adequacy of a goat milk infant formulas for term infants: A double blinded randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2014; 111: 1641–1651.
32. Tannock G. W., Lawley B., Munro K., et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol*. 2013; 79 (9): 3040–3048. DOI: 10.1128/AEM.03910-12.
33. DD, Infante & Prosser, Colin R., Tormo. Constipated Patients Fed Goat Milk Protein Formula: A Case Series Study. *Journal of Nutrition and Health Sciences*. 2018; (5): 1–6. DOI: 10.15744/2393-9060.5.203.
34. Боровик Т. Э., Семёнова Н. Н., Лукьянова О. Л., Звонкова Н. Г., Бушуева Т. В., Степанова Т. Н., Скворцова В. А., Мельничук О. С., Копыльцова Е. А., Семикина Е. Л., Захарова И. Н., Рюмина И. И., Нароган М. В., Грошева Е. В., Ханферьян Р. А., Савченко Е. А., Белоусова Т. В., Ёлкина Т. Н., Суровкина Е. А., Татаренко Ю. А. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (3): 226–234.
Borovik T. E., Semyonova N. N., Lukyanova O. L., Zvonkova N. G., et al. Efficiency of using an adapted formula based on goat's milk in the nutrition of healthy children in the first half of life: results of a multicenter prospective comparative study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16 (3): 226–234. (In Russ.)
35. Казначеев К. С., Казначеева Л. Ф., Скидан И. И., Чеганова Ю. В., Грошева Е. В. Опыт применения адаптированной смеси на основе козьего молока с пребиотиками у детей периода новорожденности и грудного возраста, в том числе родившихся маловесными к сроку гестации. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018; 7 (1(19)): 88–95. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00012.
- Kaznacheev K. S., Kaznacheeva L. F., Skidan I. I., Cheganova Yu. V., Grosheva E. V. Experience of using an adapted formula based on goat's milk with prebiotics in neonatal and infancy children, including those born low birth weight for the gestational age. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2018; 7 (1(19)): 88–95. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00012. (In Russ.)
36. Белоусова О. Ю., Ганзий Е. Б. Опыт применения смеси «Нэнни-1» с пребиотиками у детей первого полугодия жизни с функциональными запорами. *Здоровье ребенка*. 2018; 13 (Приложение 1): 7–15. DOI: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131171.
Belousova O. Yu., Ganzij E. B. Experience of using the Nanny-1 formula with prebiotics in children of the first half of life with functional constipation. *Zdorov'e rebenka*. 2018; 13 (Prilozhenie 1): 7–15. DOI: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131171. (In Russ.)
37. Денисова С. Н., Белицкая М. Ю., Сенцова Т. Б., Ревякина В. А., Ильенко Л. И., Богданова С. В. Клиническая эффективность смесей на основе козьего молока с пребиотиками в питании детей с функциональными нарушениями пищеварения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (6): 114–119. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-142-144>.
Denisova S. N., Belitskaya M. Yu., Sentsova T. B., Revyakina V. A. Clinical efficacy of goat milk-based formulas with prebiotics in the nutrition of children with functional digestive disorders. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59 (6): 114–119. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-142-144>. (In Russ.)
38. Балаболкин И. И., Денисова С. Н., Сенцова Т. Б., Конь И. Я., Юхтина Н. В., Вахрамеева С. Н., Белицкая М. Ю., Алимина Е. Г. Клиническая эффективность смеси на основе козьего молока у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока (Пособие для врачей). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; (1 (Приложение)): 1–20.
Balabolkin I. I., Denisova S. N., Sentsova T. B., Kon' I. Ya., et al. Clinical efficacy of goat milk-based formula in infants with cow's milk protein allergy (Manual for physicians). *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009; (1 (Prilozhenie)): 1–20. (In Russ.)
39. Денисова С. Н., Сенцова Т. Б., Белицкая М. Ю., Ильенко Л. И. Диетотерапия и динамика нутритивного статуса больных с atopическим дерматитом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014; (3): 18–22. EDN TJWVNF.
Denisova S. N., Sentsova T. B., Belitskaya M. Yu., Ilyenko L. I. Diet therapy and dynamics of nutritional status of patients with atopic dermatitis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik*. 2014; (3): 18–22. EDN TJWVNF. (In Russ.)
40. Jankiewicz M., van Lee L., Biesheuvel M., Brouwer-Brolsma E. M., van der Zee L., Szajewska H. The Effect of Goat-Milk-Based Infant Formulas on Growth and Safety Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023; 15 (9): 2110. DOI: 10.3390/nu15092110.
41. Синявский Ю. А., Нурушев М. Ж., Мухамбетова Э. С., Кенжебаева С. К., Смагулова А. Н., Надирова С. А., Бердыгалиев А. Б., Дерипаскина Е. А., Бармак С. М. Опыт применения кисломолочных продуктов на основе козьего молока в детском питании. *Вестник ЕНУ имени Л. Н. Гумилева. Серия биологические науки*. 2021; 1 (134): 20–29. DOI: 10.32523/2616-7034-2021-134-1-20-29.
Sinyavskij Yu. A., Nurushev M. Zh., Mukhambetova E. S., Kenzhebaeva S. K., et al. Experience of using fermented milk products based on goat milk in baby food. *Vestnik ENU imeni L.N. Gumileva. Seriya biologicheskie nauki*. 2021; 1 (134): 20–29. DOI: 10.32523/2616-7034-2021-134-1-20-29. (In Russ.)
42. Penhaligan J., Poppitt S. D., Miles-Chan J. L. The Role of Bovine and Non-Bovine Milk in Cardiometabolic Health: Should We Raise the "Baa"? *Nutrients*. 2022; 14 (2): 290. Published 2022 Jan 11. DOI: 10.3390/nu14020290.
43. Денисова С. Н., Белицкая М. Ю., Богданова С. В., Трофимова А. А., Ильенко Л. И. Опыт применения адаптированных продуктов на основе

- козьего молока в детском питании. Детская больница. 2014; 1: 45-52.
- Denisova S. N., Belitskaya M. Yu., Bogdanova S. V., Trofimova A. A., Il'enko L. I. Experience of using adapted products based on goat milk in baby food. Detskaya bol'nitsa. 2014; 1: 45-52. (In Russ.)
44. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F., et al. Goat's milk allergy. Allergol. Immunopathol. 2007; 35: 113-116. DOI: 10.1157/13106780.
45. Rodriguez del Rio P., Sanchez-Garcia S., Escudero C., et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. Pediatric Allergy and Immunology. 2012; 23: 128-132. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01284.x.
46. Пампура А. Н., Боровик Т. Э., Захарова И. Н., Макарова С. Г., Рославцева Е. А. Козье молоко в питании детей с аллергическими заболеваниями: мифы и реалии. Вопросы современной педиатрии. 2012; 4 (3): 47-54. <https://doi.org/10.15690/vsp.v1i3.307>.
- Pampura A. N., Borovik T. E., Zakharova I. N., Makarova S. G., Roslavtseva E. A. Goat milk in the diet of children with allergic diseases: myths and realities. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012; 4 (3): 47-54. <https://doi.org/10.15690/vsp.v1i3.307>. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., заместитель директора, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; sm27@yandex.ru

Галимова Альбина Альбертовна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; albina86@yandex.ru

Емельяшенков Евгений Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; dkswdsman@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Makarova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy director, Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; sm27@yandex.ru

Albina A. Galimova, Junior researcher of Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology, Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; albina86@yandex.ru

Evgeny E. Emelyashenkov, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritionology, Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; dkswdsman@mail.ru

Поступила/Received 02.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 30.01.2025

Принята в печать/Accepted 01.02.2025

Nutrilak®

ПЕРВЫЕ НАТИВНЫЕ СМЕСИ
НА КОЗЬЕМ МОЛОКЕ
С КОМПЛЕКСОМ ОЛИГОСАХАРИДОВ
ГРУДНОГО МОЛОКА (5 НМО)



Бережно сохранены
природные свойства белков и жиров
козьего молока

Легкое переваривание и усвоение

Сниженная аллергенность*

*по сравнению со смесями на коровьем
молоке

www.nutrilak.com

Nutrilak_pediatrian

pediatrics_group



Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание.
Перед введением необходимой смеси необходима консультация специалиста.

РЕКЛАМА

Дизосмия при COVID-19: патогенез, клиника, лечение и профилактика

В. В. Скворцов¹✉

В. Б. Петруничева²

Д. И. Родин³

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, vskvortsov1@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, valera.petruxa@mail.ru

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, den4ik3002@yandex.ru

Резюме

Введение. Дизосмия представляет собой группу различных расстройств функции обонятельного анализатора, проявляющихся увеличением или снижением способности воспринимать запахи, вплоть до полной потери обонятельной чувствительности. До последнего времени проблема нарушения обоняния не была такой актуальной, какой она стала в 2020 и 2021 годах, когда весь мир столкнулся с пандемией, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*. Подобный интерес врачей и исследователей к обонятельной дисфункции можно объяснить крайне высокой частотой встречаемости дизосмии, ассоциированной с COVID-19: 60–80% от общего числа заболевших среди европейского населения и 30% — среди населения Восточной Азии. Чаще всего обонятельная функция восстанавливается самопроизвольно на фоне лечения основного заболевания, обычно в течение одного месяца, и не требует дополнительных лечебных мероприятий. Уже на 8–9-й день до 70% пациентов отмечают улучшение обоняния, а к 80–90% пациентам обоняние возвращается по истечении двух недель. Однако около 10–15% пациентов вынужденно обращаются к специалистам по поводу отсутствия обоняния на протяжении 20 дней и более. Вероятно, наличие аносмии более 15–20 дней обусловлено возможным поражением непосредственно обонятельных рецепторных клеток, срок восстановления которых может достигать двух месяцев.

Заключение. Поскольку обонятельная функция играет большую роль в жизни каждого человека, ее потеря может привести к дискомфорту, стрессу и ограничению получения разного рода наслаждений, связанных с восприятием запахов и т. п. Кроме того, невозможность различать запахи может привести к отравлению просроченными продуктами или другими вредными веществами. Дизосмия, ассоциированная с COVID-19, вызывает особый интерес, поскольку она имеет особый нейросенсорный механизм возникновения, связанный с повреждением клеток обонятельного нейротипа. По этой причине необходимо разработать эффективный план терапии данного осложнения инфекции COVID-19 и провести профилактическое просвещение всего населения.

Ключевые слова: дизосмия, гипосмия, аносмия, нарушение обоняния, обонятельный анализатор, COVID-19

Для цитирования: Скворцов В. В., Петруничева В. Б., Родин Д. И. Дизосмия при COVID-19: патогенез, клиника, лечение и профилактика. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 52–56. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.008>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Dysosmia syndrome in COVID-19, clinic, treatment and prevention

Vsevolod V. Skvortsov¹✉

Valeriya B. Petrunicheva²

Danila I. Rodin³

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, vskvortsov1@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, valera.petruxa@mail.ru

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, den4ik3002@yandex.ru

Abstract

Background. Dysosmia is a group of various disorders of the olfactory analyzer, manifested by an increase or decrease in the ability to perceive odors, up to a complete loss of olfactory sensitivity. Until recently, the problem of olfactory impairment was not as urgent as it became in 2019 and 2020, when the whole world faced a pandemic caused by the *SARS-CoV-2* virus. Such interest of doctors and researchers in olfactory dysfunction can be explained by the very high incidence of dysosmia associated with COVID-19 – 60–80% of the total number of cases among the European population and 30% among the population of East Asia. Most often olfactory function recovers spontaneously on the background of treatment of the underlying disease, usually within one month, and does not require additional therapeutic measures. As early as on day 8–9, up to 70% of patients notice an improvement in their sense of smell, and 80–90% of patients regain their sense of smell after two weeks. However, about 10–15% of patients have to turn to specialists for lack of sense of smell for

20 days or more. The presence of anosmia for more than 15–20 days is probably due to possible damage to olfactory receptor cells themselves, which can take up to 2 months to recover.

Conclusion. Since the olfactory function plays a large role in the life of every person, its loss can lead to discomfort, stress and limitation of various kinds of pleasures associated with the perception of smells, etc. In addition, the inability to distinguish odors can lead to poisoning with expired products or other harmful substances. Also, dysosmia associated with COVID-19 is of particular interest, since it has a specific neurosensory mechanism of occurrence associated with damage to the cells of the olfactory neuroepithelium. Therefore, it is necessary to develop an effective treatment plan for this complication of COVID-19 infection and conduct preventive education of the entire population.

Keywords: dysosmia, hyposmia, anosmia, olfactory disorder, olfactory analyzer, COVID-19

For citation: Skvortsov V. V., Petrunicheva V. B., Rodin D. I. Dysosmia syndrome in COVID-19, clinic, treatment and prevention. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.008>

Conflict of interests. Not declared.

Обонятельная система является одной из наиболее древних физиологических систем человека, которая позволяет получать значительное количество информации из внешней среды, участвует в формировании сигнальной функции и различных эмоций. Конечно, в современном мире зрение и слух играют более важную роль, нежели обоняние, но для более комфортной и благоприятной жизни данная система, несомненно, необходима. Проблема обонятельной дисфункции после 2019 года стали уделять больше внимания в связи с пандемией, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*. В среднем у 50% от общего числа заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 встречалась дизосмия, что и поспособствовало проявлению интереса со стороны клиницистов и исследователей [4, 6].

Под самим термином «дизосмия» подразумевается группа расстройств обонятельной функции, которая включает в себя качественные и количественные виды нарушений работы обонятельного анализатора.

- Качественные проявляются нарушением дифференцировки запахов, к ним относятся паросмия — ощущение запаха при отсутствии стимула, фантосмия (обонятельная галлюцинация) — ощущение несуществующего запаха.

- Количественные нарушения выражаются в изменении остроты обоняния. Это гиперосмия и гипосмия — повышенная или пониженная чувствительность к восприятию запахов, а также anosmia — полная потеря обонятельной функции [3]. Согласно современным данным, больше половины инфицированных вирусом *SARS-CoV-2* по всему миру сталкивались именно с гипосмией и anosmией, часто в сочетании с дисгевзией, т. е. нарушением ощущения вкуса [11].

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДИЗОСМИИ

Как уже говорилось выше, обонятельный анализатор играет очень важную роль в жизни каждого человека, позволяет контролировать качество вдыхаемого воздуха и помогает ориентироваться в окружающей среде [2].

Чтобы оценить значение обонятельного анализатора и рассмотреть патогенетические механизмы возникновения дизосмий, необходимо описать анатомическое строение данного органа. У человека он представлен обонятельным эпителием, расположенным на поверхности верхней носовой раковины с переходом медиально к носовой перегородке. В слизистой оболочке на уровне верхних отделов полости носа расположены обонятельные рецепторы, которые представляют собой периферический отдел с проводящими нервными путями к обонятельной луковице. К центральному отделу относятся обонятельный путь, подкорковый и корковый отделы извилины гиппокампа.

Обонятельный эпителий содержит 4 типа клеток:

- обонятельные нейроны, представляющие собой биполярные нервные клетки, воспринимающие запахи;
- так называемые поддерживающие клетки, идентичные клеткам глии, они способствуют нормальной работе нейронов;
- базальные клетки, которые служат источником новых рецепторных клеток;
- секреторные клетки, вырабатывающие слизь, которая связывает одоранты и тем самым облегчает их диффузию к обонятельным нейронам [4].

Не менее важной частью обонятельной системы является обонятельный мозг. Он располагается на нижней и медиальной поверхностях полушарий мозга и условно делится на два отдела — центральный и периферический. К периферическому отделу относятся обонятельная луковица и обонятельный тракт, которые находятся на нижней поверхности лобной доли в обонятельной борозде. В центральный отдел обонятельного мозга входят гиппокамп, крючок, сводчатая, пучковая, зубчатая и внутрикраевая извилины [3].

При восприятии запаха молекулы пахучих веществ, так называемых одорантов, растворяются в слизи носовых ходов и затем связываются с рецепторами 7-го трансмембранного сегмента (7-transmembrane segment receptors — 7-TMS), в результате чего возникает нервный импульс, передающийся на обонятельные сенсорные нейроны, которые представляют собой первый нейрон. По их аксонам, которые проникают в полость черепа через горизонтальную пластинку, импульс достигает клеток обонятельной луковицы, представленных вторым нейроном. Здесь формируются клубочки, в которых начинается первичная обработка обонятельных сигналов. Далее аксоны клеток обонятельной луковицы формируют обонятельный тракт, по которому нервный импульс достигает обонятельного треугольника, где располагаются тела третьих нейронов. Их аксоны формируют медиальные и латеральные полоски. Латеральная полоска заканчивается в грушевидной доле передней височной коры, а медиальная проходит через спайку мозга к обонятельной луковице с противоположной стороны. Стоит отметить, что через медиальную полоску обонятельная система также связана с гипоталамусом и стволом мозга, что обуславливает вегетативные реакции на пахучие вещества [1, 4].

Нарушение обонятельной функции может развиваться по двум типам — кондуктивному и нейросенсорному. Кондуктивная дизосмия возникает из-за отека и воспаления слизистой оболочки полости носа, что приводит к блокуировке обонятельной щели. Однако при НКИ, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, такой вариант возникновения дизосмии наблюдается крайне редко. При COVID-19 чаще всего формируется нейросенсорный механизм дизосмии. Этот вирус

способен поражать опорные клетки обонятельного эпителия, на поверхности которых находятся рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа (АПФ2). Когда спайковый белок связывается с рецептором АПФЕ2, *SARS-CoV-2* проникает в клетку-мишень путем эндоцитоза с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа. Происходит гибель опорных клеток, а так как они выполняют защитную и трофическую функции для рецепторных клеток обонятельного эпителия, происходит последующее нарушение их функционирования и повреждение ресничек, что и приводит в конечном счете к дизосмии, а также к дисгевзии, поскольку на клеточных мембранах эпителия ротовой полости и языка также были обнаружены рецепторы к АПФ2 [5, 9].

Кроме того, наблюдались случаи, когда у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме, что свидетельствует о наличии цитокинового шторма. В результате этого происходит повреждение гематоэнцефалического барьера и *SARS-CoV-2* проникает через него, поражая черепные нервы. Таким образом можно объяснить нарушение вкуса, которое развивается вследствие поражения вкусовых волокон языкоглоточного нерва и барабанной струны [7].

В дополнение стоит отметить два механизма обоняния — ортоназальный и ретроназальный. Ортоназальный механизм наблюдается при обычном носовом дыхании, когда воздух проходит линейным потоком через нижний носовой ход. Ретроназальный механизм имеет место при акте глотания, за которым следует рефлекторный выдох. В этот момент выдыхаемый воздух вместе с пахучим веществом проникает в обонятельную щель через носоглотку. Тем самым можно объяснить нарушения вкуса у пациентов с инфекцией COVID-19 [8].

СИМПТОМЫ ДИЗОСМИИ

Согласно современным данным, нарушение обоняния примерно в 70% случаев сопровождается также нарушением вкуса, однако может протекать и как единственный симптом. Крайне редко встречались случаи, когда у больных НКИ COVID-19 нарушалось восприятие вкуса без изменений обонятельной функции. Также, как уже говорилось выше, у большинства больных (80%) обонятельная дисфункция протекает в виде аносмии, и у 20% была подтверждена гипосмия [5].

В начале заболевания человек ощущает неспособность определять привычные ему запахи. По мере прогрессирования дизосмии больной уже не может отличать сильные ароматы и различные химические вещества, например, бензин [4].

Согласно мнению Международной ассоциации оториноларингологов, внезапное начало потери обоняния и (или) вкуса принято расценивать как специфический диагностический критерий НКИ COVID-19 [12].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИЗОСМИИ

Чаще всего обонятельная функция восстанавливается самопроизвольно на фоне лечения основного заболевания, обычно в течение одного месяца, и не требует дополнительных лечебных мероприятий. Уже на 8-9-й день до 70% пациентов отмечают улучшение обоняния, а к 80-90% пациентам оно возвращается по истечении двух недель. Это объясняется патофизиологическими механизмами в обонятельном эпителии под воздействием *SARS-CoV-2*. Благодаря стволовым клеткам происходит регенерация опорных к концу первой недели, а на 8-9-й день восстанавливаются реснички рецепторных клеток. Полноценно нейроэпителий восстанавливается к концу второй недели после начала заболевания.

Однако около 10-15% пациентов вынужденно обращаются к специалистам по поводу отсутствия обоняния на протяжении двадцати дней и более. Вероятно, аносмия, сохраняющаяся более 15-20 дней, обусловлена возможным поражением непосредственно обонятельных рецепторных клеток, срок восстановления которых может достигать двух месяцев [10].

Одним из самых распространенных методов лечения, дающих высокоэффективные результаты, является обонятельный тренинг, который основывается на способности нейронов обонятельной зоны к восстановлению. Он может проводиться пациентом самостоятельно в течение нескольких месяцев. Для проведения тренинга используются яркие и сильные запахи эфирных масел, таких как бергамот, жасмин, ментол, эвкалипт и т. д. Они должны быть достаточно устойчивыми. Методика обонятельного тренинга заключается во вдыхании эфирных масел поочередно через левую и правую ноздрю в течение 20-30 секунд. Вдох при этом не должен быть слишком глубоким. После одного месяца терапии рекомендуется добавлять к имеющимся запахам новые. Большинство врачей советуют продолжать обонятельный тренинг в течение года для полного восстановления утраченных функций [3].

Что касается методов лекарственной терапии нарушения обоняния, в настоящее время их эффективность ставится под сомнение и используются они чаще всего как средства вспомогательного характера. Однако возможно применение интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), системных ГКС, омега-3 жирных кислот (при отсутствии других симптомов COVID-19). Также довольно распространенным является обратимый ингибитор холинэстеразы — ипидакрина гидрохлорид.

Профилактика синдрома дизосмии при COVID-19 тесно связана с мерами, направленными на предотвращение заражения вирусом *SARS-CoV-2*. Вакцинация, ношение масок, соблюдение социальной дистанции и гигиена являются ключевыми мерами в борьбе с распространением НКИ [5].

Не стоит забывать, что нарушение способности воспринимать запахи часто связано с острым синуситом. Более 80% больных острым синуситом указывают на сопутствующее расстройство обоняния [13]. Если дизосмия вызвана не деструкцией обонятельного эпителия, а связана с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи в носовых ходах и придаточных пазухах носа, это служит основанием к назначению средств растительного происхождения с доказанным противовоспалительным и муколитическим действием.

Одним из таких средств на рынке является комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения ОРВИС Рино, который содержит следующие активные компоненты: горечавки корни, первоцвета цветки, шавеля траву, бузины черной цветки, вербены траву [14]. Данная фитокомбинация входит в актуальные клинические рекомендации по лечению острого синусита (код АТХ: R07AX) [15]. Благодаря сбалансированному составу активных природных компонентов ОРВИС Рино облегчает симптомы, связанные с заложенностью носа, устраняет причину, вызвавшую дизосмию, и позволяет пациентам вернуться к привычной жизни без дискомфорта. Активные компоненты ОРВИС Рино оказывают секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противоотечное, умеренное антибактериальное и противовирусное действие, способствуют оттоку экссудата из придаточных пазух носа и верхних дыхательных путей [14]. Препарат разрешен детям с двух лет, подходит для использования всей семьей и не вызывает привыкания.

ОРВИС[®] РИНО



Лекарственное средство растительного происхождения
для лечения острых и хронических синуситов¹

Включено в клинические рекомендации МЗ РФ «Острый синусит»²

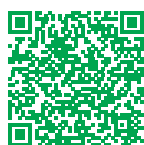
Полный аналог европейского лекарства^{1,3,4}

- Идентичный состав и взаимозаменяемость^{1,4}
- Стандартизация лекарственного растительного сырья по единым методикам Европейской фармакопеи
- Полная идентичность технологии производства
- Терапевтическая эквивалентность⁴

Лечение острых
и хронических синуситов
по доступной цене^{1,6}

- ▶ Разжижает вязкий секрет
- ▶ Уменьшает отек и воспаление
- ▶ Предупреждает развитие осложнений
- ▶ Можно применять при беременности^{1,7}

Для
взрослых
и детей
с 2 лет⁵



evalar.ru



Первоцвет



Горечавка



Бузина



Щавель



Вербена

¹ Инструкции по применению, рег. номера: ЛП-№(000617)-(РГ-RU), ЛП-№(006273)-(РГ-RU). ² Активные вещества лекарственного препарата ОРВИС Рино включены в КР 313 «Острый синусит». Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ, 2024 г. ³ По активным веществам и форме выпуска. ⁴ Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. ⁵ Для детей: таблетки с 6 лет, капли с 2 лет. ⁶ По данным АО «Группа ДСМ» за 2023 г. ОРВИС Рино таблетки – сравнение средневзвешенной розничной цены за таблетку. ⁷ Если польза от применения превышает потенциальный риск для плода.

Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром дизосмии, возникающий при COVID-19, представляет собой значимое клиническое проявление НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и зачастую является одним из первых, патогномоничных, симптомов заболевания. Характерные нарушения обоняния могут приводить к снижению качества жизни пациентов. Несмотря на значительное количество случаев саморазрешения данного синдрома по мере выздоровления от инфекции, часть пациентов сталкивается с длительными и стойкими нарушениями обонятельной функции.

Важным аспектом лечения синдрома дизосмии является проведение реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление обонятельной функции. Основными методами лечения на сегодняшний день являются обонятельные тренировки. Однако следует учитывать, что начаты и продолжаются клинические исследования по оценке эффективности различных терапевтических методов и поиск новых подходов к лечению. Таким образом, синдром дизосмии является важной и актуальной проблемой, требующей дальнейших исследований и совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики. Расширение знаний в области патогенеза этого синдрома может привести к улучшению качества медицинской помощи и жизни пациентов, столкнувшихся с нарушениями обоняния вследствие COVID-19. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Сковцов В. В.
Написание текста — Сковцов В. В., Родин Д. И., Петруничева В. Б.
Сбор и обработка материала — Родин Д. И., Петруничева В. Б.
Обзор литературы — Сковцов В. В., Родин Д. И., Петруничева В. Б.
Редактирование — Сковцов В. В., Родин Д. И., Петруничева В. Б.
Утверждение окончательного варианта статьи — Сковцов В. В.
Contribution of authors:
Concept of the article — Skvortsov V. V.
Text development — Skvortsov V. V., Rodin D. I., Petrunicheva V. B.
Collection and processing of material — Rodin D. I., Petrunicheva V. B.
Literature review — Skvortsov V. V., Rodin D. I., Petrunicheva V. B.
Editing — Skvortsov V. V., Rodin D. I., Petrunicheva V. B.
Approval of the final version of the article — Skvortsov V. V.

Литература/References

- Белопасов В. В., Яшу Я. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020; 2 (11): 60–80.
- Belopasov V. V., Yashu Ya. Nervous system damage in COVID-19. Klinicheskaya praktika. 2020; 2 (11): 60–80. (In Russ.)
- Грибок Е. С., Борисевич А. В., Александров Д. А. Физиологические основы восприятия запахов и виды нарушения обоняния при инфекции SARS-CoV-2. Студенческая медицинская наука XXI века: Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Витебск: ВГМУ. 2023. С. 882–886.
- Gribok E. S., Borisevich A. V., Alexandrov D. A. Physiological basis of odour perception and types of olfactory impairment in SARS-CoV-2 infection. Student Medical Science of the XXI century: Proceedings of the XXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists. Vitebsk: VSMU, 2023. С. 882–886. (In Russ.)
- Зайцева О. В. Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы. Лечащий Врач. 2022; 4: 49–53.
- Zaitseva O. V. Postviral dysosmia: therapeutic and diagnostic principles. Lechachaschiy Vrach. 2022; 4: 49–53. (In Russ.)
- Кривопалов А. А., Дворяничков В. В., Алексанян Ю. С. Дизосмии при полипозном риносинусите и перенесенной коронавирусной инфекции, актуальные вопросы реабилитации. Современные проблемы науки и образования. 2024; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33165> (дата обращения: 18.01.2025).
- Krivopalov A. A., Dvoryanichkov V. V., Aleksanyan Yu. S. Dysosmia in polyposis rhinosinusitis and transferred coronavirus infection, actual issues of rehabilitation. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2024; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33165> (Accessed: 18.01.2025). (In Russ.)
- Малец Е. Л., Сиваков А. П., Аленикова О. А. Нарушения обоняния и вкусовой чувствительности, ассоциированные с COVID-19. Оториноларингология. Восточная Европа. 2020; 4 (10): 360–370.

- Malets E. L., Sivakov A. P., Alenikova O. A. Disturbances of olfaction and gustatory sensitivity associated with COVID-19. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. 2020; 4 (10): 360–370. (In Russ.)
- Hannum M. E., Ramirez V. A., Lipson S. J. Objective Sensory Testing methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19 – Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chem Senses. 2020; 45: 865–874.
- Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 10223 (395): 497–506.
- Izquierdo-Dominguez A. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 5 (30): 317–326.
- Kanjanaumporn J. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2020; 2 (38): 69–77.
- Klopfenstein T. Features of anosmia in COVID-19. Medicine et maladies infectieuses. 2020; 5 (50): 436–439.
- Lüers J. C., Klußmann J. P., Guntinas-Lichius O. Die COVID-19-pandemie und das HNO-Fachgebiet: Worauf kommt es aktuell an? (The Covid-19 pandemic and otolaryngology: what it comes down to?). Laryngorhinootologie. 2020; 5 (99): 287–291.
- Moein S. T. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. International forum of allergy & rhinology. 2020; 8 (10): 944–950.
- Зайцева О. В. Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы. Лечащий Врач. 2022; 4 (25): 49–53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.009.
- Zaitseva O. V. Postviral dysosmia: therapeutic and diagnostic principles. Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 49–53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.009. (In Russ.)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОРВИС Рино ЛП-№(006273)–(РГ-РУ)–180724. Instructions for medical use of the medicinal product ORVIS Rhino LP-#(006273)–(RG-RU)–180724. (In Russ.)
- Острый синусит. КР 313. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. М.: 2024.
- Acute sinusitis. CR 313. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. M.: 2024. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Сковцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Петруничева Валерия Борисовна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; valera.petruxa@mail.ru

Родин Данила Игоревич, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; den4ik3002@yandex.ru

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Valeriya B. Petrunicheva, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; valera.petruxa@mail.ru

Danila I. Rodin, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; den4ik3002@yandex.ru

Поступила/Received 30.12.2024

Поступила после рецензирования/Revised 29.01.2025

Принята в печать/Accepted 30.01.2025

Возможности генетических исследований в отологии: обзор литературы

Э. А. Шулепова¹

А. А. Ниделько² ✉

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь, lorkafedra@tut.by

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь, anastasiyanid11.11@mail.ru

Резюме

Актуальность. Из-за серьезных психологических, социальных, экономических и медицинских последствий значительные усилия были вложены в идентификацию генов и молекулярных путей, участвующих в потере слуха для профилактики, улучшения реабилитации и разработки методов лечения заболеваний уха, связанных с потерей слуха. Технологии геномного секвенирования привели к открытию генов, связанных с потерей слуха. Исследования транскриптома и эпигенома внутреннего уха охарактеризовали ключевые регуляторы и пути, участвующие в развитии внутреннего уха, и проложили путь к их использованию в регенеративной медицине. Использование вирусных векторов для доставки генов на животных моделях при потере слуха побудило отрасль работать над внедрением таких подходов в клинику. Доставка генов с помощью аденоассоциированных вирусных векторов позволила целенаправленно манипулировать факторами транскрипции, участвующими в дифференцировке волосковых клеток, что открывает перспективы для генной терапии нейросенсорной тугоухости. Использование генетической диагностики и секвенирования в будущем может заменить аудиологический скрининг новорожденных из-за более высокой экономической эффективности. При наличии отделяемого при среднем отите с помощью полногеномного секвенирования клинических бактериальных изолятов можно подобрать подходящий и эффективный препарат, снижающий побочные эффекты. Остаются нерешенными вопросы относительно этического использования генетических данных и, в частности, генетических манипуляций. Поиски ответа на вопрос, как правильно распорядиться результатами генетического тестирования, могут привести к совершенно новым подходам в понимании патогенеза и лечения отологических заболеваний. Однако для большинства мультифакторных заболеваний значимых корреляций между измененными генами индивидов и подверженностью определенному заболеванию обнаружить не удалось или они были небольшими.

Результаты. В статье представлен обзор литературы по данным медицинских баз данных Pubmed, Elibrary, Google Academy. Описаны возможности генетических исследований при нейросенсорной тугоухости, среднем отите и болезни Меньера.

Ключевые слова: прецизионная медицина, тугоухость, средний отит, болезнь Меньера, секвенирование генов, генетика

Для цитирования: Шулепова Э. А., Ниделько А. А. Возможности генетических исследований в отологии: обзор литературы. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 57–60. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.009>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Opportunities for genetic research in otology: a review of the literature

Elvira A. Shulepova¹

Anastasiya A. Nidelko² ✉

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, lorkafedra@tut.by

² Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus, anastasiyanid11.11@mail.ru

Abstract

Background. Because of the serious psychological, social, economic, and medical consequences, considerable effort has been invested in identifying genes and molecular pathways involved in hearing loss to prevent, improve rehabilitation, and develop treatments for ear diseases associated with hearing loss. Genomic sequencing technologies have led to the discovery of genes associated with hearing loss. Studies of the inner ear transcriptome and epigenome have characterized key regulators and pathways involved in inner ear development and paved the way for their use in regenerative medicine. The use of viral vectors for gene delivery in animal models of hearing loss has prompted the industry to work towards bringing such approaches into the clinic. Gene delivery using adeno-associated viral vectors, have allowed targeted manipulation of transcription factors involved in hair cell differentiation, which will open up prospects for gene therapy for sensorineural hearing loss. The use of genetic diagnosis and sequencing may replace audiologic screening of newborns in the future because of its higher cost-effectiveness. In the presence of otitis media, full genome sequencing of clinical bacterial isolates can be used to select an appropriate and effective drug that reduces side effects. Questions remain regarding the ethical use of genetic data and, in particu-

lar, genetic manipulation. The search for an answer to the question of how to properly dispose of the results of genetic testing may lead to entirely new approaches in understanding the pathogenesis and treatment of otologic diseases. However, for most multifactorial diseases, significant correlations between individuals' altered genes and susceptibility to a particular disease could not be found, or were small.

Results. The article presents a literature review of data from medical databases: Pubmed, Elibrary, Google Academy. The possibilities of genetic research in sensorineural hearing loss, middle otitis media and Meniere's disease are described.

Keywords: precision medicine, hearing loss, otitis media, Meniere's disease, gene sequencing, genetics

For citation: Shulepova E. A., Nidelko A. A. Opportunities for genetic research in otology: a review of the literature. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 57-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.009>

Conflict of interests. Not declared.

Медицина XXI века позиционируется как медицина так называемых пяти «П» (5П): предиктивная (предсказательная); предупредительная (профилактическая); партисипаторная (participatory), где пациент, которого информируют, обучают, помогают в выборе методов лечения и о котором заботятся, становится участником процесса; персонализированная (индивидуальная); прецизионная (точная). Цель прецизионной медицины – разработка методологии лечения, учитывающей как документированную историю болезни пациента, так и информацию о его генетических особенностях, биомаркерах, социальном статусе и других данных из множества источников, в том числе полученных из мобильных устройств и приложений.

В настоящий момент возникает необходимость в развитии технологий, которые комбинируют геномные, экспрессионные, протеомные, метаболомные и аутоиммунные тесты, проведенные для одного человека, и дают возможность выявить изменяющиеся молекулярные и генетически значимые фенотипы. Известно, что для большинства мультифакторных заболеваний значимых корреляций между измененными генами индивидов и подверженностью определенной патологии обнаружить не удалось или они были небольшими [1].

Вторая часть составных терминов «-омика» включает в себя геномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику и микробиомику, тогда как трансляционная «-омика» относится к клиническому использованию мультиомных данных для лечения болезни в точном смысле. Это позволяет определять различные эндотипы и фенотипы.

Поиски ответа на вопрос, как правильно распорядиться результатами генетического тестирования, могут привести к совершенно новым подходам в понимании патогенеза и лечения отолгических заболеваний.

ГЕНЕТИКА И НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ

Несмотря на активное использование в последние десятилетия во многих странах аудиологического скрининга новорожденных, почти полмиллиарда человек во всем мире страдают потерей слуха. Частота врожденной глухоты составляет 1,33 на тысячу новорожденных [2].

Предполагается, что использование генетической диагностики и секвенирования в будущем может заменить аудиологический скрининг новорожденных из-за более высокой экономической эффективности [3]. Так, исследование, проведенное в Китае, выявило 12 778 новорожденных по 20 вариантам тугоухости в дополнение к их физиологическому скринингу и обнаружило, что этот подход может зафиксировать на 13% больше случаев, чем один только физиологический скрининг [4]. В настоящее время в некоторых странах рекомендуется сочетание скрининга слуха новорожденных и высокопроизводительного диагностического

секвенирования для оптимизации раннего вмешательства и слуховой реабилитации младенцев с нарушениями слуха [5].

Технологии геномного секвенирования привели к открытию большого количества генов, связанных с потерей слуха. Имеются две веб-базы – Hereditary Hearing Loss Home-page и Deafness Variation Database (Домашняя страница о наследственной потере слуха и База данных о вариантах глухоты), которые содержат информацию об известных генах и их вариациях, связанных с синдромальной и несиндромальной тугоухостью человека. Сайт «Ресурс для анализа экспрессии генов» – The Gene Expression Analysis Resource, сокращенно gEAR (<https://umgear.org>), предоставляет собой централизованный портал, который объединяет все мультиомные данные из области исследований уха и обеспечивает беспрепятственный доступ для визуализации, анализа и обмена данными [2].

Секвенирование экзона или панели целевого секвенирования обычно выявляют причинный генетический вариант в 60% случаев синдромальной тугоухости. Среди несиндромальной тугоухости преобладает тугоухость, наследуемая по рецессивному типу, составляющая около 80% [2].

По состоянию на август 2021 г. с несиндромальной потерей слуха было связано 124 гена [6]. Однако, несмотря на такой диапазон, некоторые гены и варианты встречаются чаще, чем другие. Так, ген *GJB2*, кодирующий коннексин 26, встречается при генетической глухоте во многих странах Европы и США в 50% случаев. Более ограниченным примером является ген *p.Ser47Pro* в *TMC1*, который отвечает за случаи генетической глухоты у марокканских евреев. Редкие варианты генов, которые, как уже известно, участвуют в доминантной потере слуха, были обнаружены примерно у 25% людей с пресбиакузисом по сравнению с 7,5% в контрольной группе [2].

В настоящее время уделяется внимание изучению развития внутреннего уха, исследованиям его транскриптома и эпигенома в надежде определить пути регенерации волосковых клеток и восстановления слуховой функции. Новейшие технологии доставки генов, в частности, доставка генов с помощью аденоассоциированных вирусных векторов, позволили целенаправленно манипулировать факторами транскрипции, участвующими в дифференцировке волосковых клеток, что открывает перспективы генной терапии нейросенсорной тугоухости [2, 7].

Последние достижения технологии секвенирования ДНК позволили исследователям определить генетическую основу, лежащую в основе болезней человека. Кроме того, новейшая технология редактирования генома CRISPR-Cas9 (кластеризованные короткие палиндромные повторы с регулярными интервалами и CRISPR-ассоциированный белок 9) открывает большие возможности для точного редактирования последовательностей геномной ДНК с высокой эффективностью. Поскольку многие генетические нарушения могут поражать функциональные структуры в области головы и шеи, техно-

логия имеет высокий терапевтический потенциал в оториноларингологии. Недавние исследования на животных моделях показали, что редактирование генома можно использовать для лечения генетических заболеваний путем целенаправленного воздействия на мутантные геномные локусы. Например, одно доклиническое исследование, выполненное в области отоларингологии, продемонстрировало, что наследственную аутосомно-доминантную глухоту у мышей можно лечить с помощью CRISPR-Cas9. Самой большой проблемой является создание системы безопасной и эффективной доставки терапевтических нуклеотидов в клиниках [8].

Молекулярно-генетическое обследование детей Республики Беларусь, страдающих двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухостью, позволило установить, что у 62,2% из них заболевание имеет наследственную форму и у 58,4% обусловлено мажорной европейской мутацией *35delG* в гене *GJB2*. У 45,7% детей мутация *35delG* обнаружена в гомозиготном, а у 12,7% — в гетерозиготном состоянии. Высокая распространенность мутации зарегистрирована в Гомельской области (73,8%). Аминогликозид-индуцированная глухота у носителей митохондриальной мутации *A1555G* выявлена в 0,8% случаев [9].

Авторы из Красноярска в 2021 г. представили анализ результатов, полученных при обследовании работников цеха АО «Красмаш» на предмет точковых мутаций, предположительно связанных с риском хронической нейросенсорной тугоухости. Изучены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), для которых, по данным литературы, установлена достоверная ассоциация с хронической нейросенсорной тугоухостью в европейской популяции:

- *rs494024* — в гене каталазы (CAT) и далее из группы белков окислительного стресса;
- *rs7598759* — в гене нуклеолина (NCL), фосфопротеина — посредника антиапоптозного эффекта белков теплового шока;
- *rs2227956* — в гене белка теплового шока (HSPA1L);
- *rs7095441* — в гене протокадерина (PCDH15), одного из ключевых белков, вовлеченных в поддержание калиевого гомеостаза и формирование межклеточных контактов;
- *rs7785846* — в гене параоксоназы-2 (PON2), для которого установлена ассоциация с риском хронической нейросенсорной тугоухости в китайской популяции.

Однако ассоциации между наличием SNP *rs7598759*, *rs2227956*, *rs7095441* и *rs7785846* и развитием хронической нейросенсорной тугоухости не обнаружено. В подвыборке, включающей работников со стажем от 5 до 16 лет в условиях повышенного шума, для SNP *rs494024*, а также сочетания этого SNP с *rs7598759* обнаружена ассоциация с хронической нейросенсорной тугоухостью [10].

ГЕНЕТИКА И СРЕДНИЙ ОТИТ

Несмотря на значительное снижение заболеваемости и распространенности во всем мире, средний отит остается часто встречающимся заболеванием среди детей и пожилых. Во времена быстрого развития молекулярно-омных технологий необходимо использовать эти достижения для понимания фенотипа среднего отита путем объединений знаний о взаимодействии хозяина, патогена и микробиома с общим состоянием здоровья [11].

При наличии отделяемого при среднем отите с помощью полногеномного секвенирования (WGS) клинических бактериальных изолятов можно подобрать подходящий и эффективный препарат, снижающий побочные эффекты. Прецизионная медицина при инфекционных заболеваниях также предполагает разработку неантибиотических стратегий. Точное антимикроб-

ное лечение может быть нацелено на определенные факторы вирулентности патогенов, будь то ген, клеточный процесс или конкретный микроб, что оставит неповрежденной остальную часть человеческой микробиоты. Прецизионные антибиотики включают лизины, системы на основе нуклеиновых кислот, синтетические пептиды и маннозиды. Одной из целей могло бы стать выявление генов, способствующих колонизации среднего уха возбудителями среднего отита, и разработка антагонистов молекул, продуцируемых бактериями [12].

В Кокрейновском обзоре лечения антибиотиками при остром среднем отите приведен пример эндотипа, который получает наибольшую пользу от лечения антибиотиками и определяется как «дети в возрасте до двух лет с двусторонним острым средним отитом или одновременно с острым средним отитом и отореей». Такие эндотипы используются для выявления пациентов, которым будут полезны различные стратегии лечения с меньшим количеством побочных эффектов [11].

Что касается доставки лекарств, Yang и соавт. (2016) обнаружили, что нанесение ципрофлоксацина и гидрогеля на интактную барабанную перепонку приводило к доставке терапевтических количеств препарата в среднее ухо [13]. A. Kurabi и соавт. (2017) обнаружили редкие пептиды, поддерживающие активный транспорт крупных частиц через интактную барабанную перепонку, и усиление транспорта за счет удлинения пептидов. Кроме того, пептиды могут проходить через интактную барабанную перепонку человека [14].

До настоящего времени исследований о распространенности в Беларуси полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к хроническому гнойному среднему отиту (ХГСО), не проводилось. В России на основе результатов комплексного молекулярно-генетического анализа у больных с ХГСО установлено носительство полиморфных вариантов *+3953C/T*, *-511T/C*, *-31T/C* гена *IL-1β*, *-308G/A* гена *TNF-α* и *-1082G/A*, *-819C/T* гена *IL-10*, ассоциированных с развитием заболевания. Выявлено, что носительство генотипа C/C полиморфизма гена *IL1B* *-31T/C*, генотипа T/C полиморфизма гена *IL1B* *-511T/C*, генотипа A/A полиморфизма гена *IL10* *-1082G/A* и генотипа T/T полиморфизма гена *IL10* *-819C/T* связано с агрессивным, кариозно-деструктивным течением ХГСО, клиническим проявлением которого является эпителимпано-антральная форма болезни с риском летального исхода от отека мозга.

Определено, что ранняя манифестация ХГСО у детей сочетается с наибольшей (сравнительно с другими возрастными периодами дебюта заболевания) частотой встречаемости гомозиготного по аллелю C генотипа полиморфных вариантов *+3953C/T*, *-31T/C* гена *IL1B* и гомозиготного по аллелю A генотипа полиморфизма гена *IL10* *-1082G/A*. При этом носительство генотипов C/C и T/C полиморфизма гена *IL1B* (*+3953C/T*, *-511T/C*) и генотипа A/A полиморфного варианта *-1082G/A* гена *IL10* ассоциировано с ранней манифестацией неблагоприятного течения ХГСО, развитием его эпителимпано-антральной формы. Носительство же гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма гена *IL1B* *+3953C/T* и гомозиготного генотипа G/G полиморфизма гена *IL10* *-1082G/A* взаимосвязано с развитием туботимпанальной формы ХГСО в раннем возрасте, то есть более благоприятным течением заболевания [15].

ГЕНЕТИКА И БОЛЕЗНЬ МЕНЬЕРА

Одной из отличительных черт болезни Меньера, особенно ее семейной формы, являются различия в заболеваемости среди рас, регионов и семей, что позволяет предположить, что это заболевание может быть связано с генетическими факторами.

Семейная болезнь Меньера наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и митохондриальному типу. Результаты исследований Qingqing Dai с соавт. (2023) позволяют предположить генетическую гетерогенность семей с семейной болезнью Меньера. Эти гены в основном экспрессируются в нервах или тканях внутреннего уха и могут препятствовать их развитию и нормальному функционированию за счет уменьшения питания волосковых клеток. Генетические мутации могут повреждать структуру клеток внутреннего уха или взаимодействовать с различными белками, ухудшая слух за счет изменения работы лизосом. Однако требуются дальнейшие исследования для разработки методов генной терапии [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие геномного секвенирования, секвенирования экзома и РНК, технологий эпигенетического профилирования в последние десятилетия произвело революцию в области заболеваний уха, связанных со снижением слуха. Эти технологии значительно расширили границы возможных вариантов, связанных с генетической потерей слуха. В то же время они позволяют идентифицировать ключевые факторы и пути, влияющие как на развитие внутреннего уха, так и на различные формы потери слуха, тем самым открывая возможности терапии. Кроме того, инструменты доставки и редактирования генов облегчили появление генной терапии как новой области лечения нарушений слуха. Остаются нерешенными вопросы относительно этического использования генетических данных и, в частности, генетических манипуляций. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Шулепова Э. А.
Концепция и дизайн исследования — Шулепова Э. А., Ниделько А. А.
Написание текста — Ниделько А. А., Шулепова Э. А.
Сбор и обработка материала — Ниделько А. А.
Обзор литературы — Ниделько А. А.
Анализ материала — Шулепова Э. А.
Редактирование — Шулепова Э. А.
Утверждение окончательного варианта статьи — Шулепова Э. А.
Contribution of authors:
Concept of the article — Shulepova E. A.
Study concept and design — Shulepova E. A., Nidelko A. A.
Text development — Nidelko A. A., Shulepova E. A.
Collection and processing of material — Nidelko A. A.
Literature review — Nidelko A. A.
Material analysis — Shulepova E. A.
Editing — Shulepova E. A.
Approval of the final version of the article — Shulepova E. A.

Литература/References

1. Щербо С. Н., Щербо Д. С. Медицина 5П: прецизионная медицина. Медицинский алфавит. 2015; 4 (18): 5-10.
Shcherbo S. N., Shcherbo D. S. Medicine 5P: precision medicine. Medicinskij alfavit. 2015; 4 (18): 5-10. (In Russ.)
2. Shahar Taiber, Kathleen Gwilliam, Ronna Hertzano, Karen B. Avraham. The Genomics of Auditory Function and Disease Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2022; 23: 275-299.
3. Downie L., Halliday J., Lewis S., Lunke S., Lynch E., et al. Exome sequencing in newborns with congenital deafness as a model for genomic newborn screening: the Baby Beyond Hearing project. Genet. Med. 2020; 22: 937-944.
4. Wang Q., Xiang J., Sun J., Yang Y., Guan J., et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China. Genet. Med. 2019; 21: 2231-2238.
5. Shearer A. E., Shen J., Amr S., Morton C. C., Smith R. J. (Newborn Hear. Screen. Work. Group Natl. Coord. Cent. Reg. Genet. Netw.). A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children. Genet. Med. 2019; 21: 2614-2630.

6. Van Camp G., Smith R. J. H. Hereditary Hearing Loss Homepage. Updated Aug. 30, accessed Dec. 12. 2021. <http://hereditaryhearingloss.org>.
7. Jen H. I., Hill M. C., Tao L., Sheng K., Cao W., et al. Transcriptomic and epigenetic regulation of hair cell regeneration in the mouse utricle and its potentiation by Atoh1. 2019; eLife 8: e44328.
8. Oppel F., Schürmann M., Shao S., Kaltschmidt B., Kaltschmidt C., Sudhoff H. Perspektiven der Genomeditierung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde [Perspectives of genome editing in otorhinolaryngology]. HNO. 2019; 67 (3): 184-189. German. DOI: 10.1007/s00106-019-0613-y. PMID: 30689007.
9. Левая-Смоляк А. М. Клинико-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь: автореф. канд. дис. по специальности 14.01.03. Минск, 2013. 26 с.
Levaya-Smolyak A. M. Clinical and genetic features of non-syndromic sensorineural hearing loss in children in the Republic of Belarus: abstract of Ph.D. dis. specialty 01/14/03. Minsk, 2013. 26 p. (In Russ.)
10. Башмакова Е. Е., Красицкая В. В., Юшкова А. Д., Добрецов К. Г., Франк Л. А. К вопросу о генетической предрасположенности к развитию хронической нейросенсорной тугоухости. Вестник оториноларингологии. 2021; 86 (1): 15-19. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601115>.
Bashmakova E. E., Krasitskaya V. V., Yushkova A. D., Dobretsov K. G., Frank L. A. On the issue of genetic predisposition to the development of chronic sensorineural hearing loss. Vestnik otorinolaringologii. 2021; 86 (1): 15-19. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601115>. (In Russ.)
11. Santos-Cortez L. P., Bhuttab M. F., Earle J. P., Hafrénd L., Jennings M., Melle J. C., Pichichero M. E., Ryang A. F., Tateossian H., Ehrlich G. D. Panel 3: Genomics, Precision Medicine and Targeted Therapies Regie Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020; 130 (Suppl 1): 109835. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109835.
12. Pletz M. W., Bauer M., Brakhage A. A. One step closer to precision medicine for infectious diseases. Lancet Infect. 2019; 19: 564-565.
13. Yang R., Sabharwal V., Okonkwo O. S., Shlykova N., Tong R., Lin L. Y., Wang W., Guo S., Rosowski J. J., Pelton S. I., Kohane D. S. Treatment of otitis media by trans-tympanic delivery of antibiotics. Sci. Transl. 2016; 8: 356ra120.
14. Kurabi A., Beasley K. A., Chang L., McCann J., Pak K., Ryan A. F. Peptides actively transported across the tympanic membrane: Functional and structural properties, PLoS One. 2017; 12: e0172158.
15. Байке Е. В. Молекулярно-генетические факторы и особенности иммунопатогенеза хронического гнойного среднего отита: автореф. дисс. ... д.м.н. 14.03.03 — патологическая физиология. Томск, 2019. 42 с.
Bike E. V. Molecular genetic factors and features of the immunopathogenesis of chronic purulent otitis media: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences 03/14/03 — pathological physiology. Tomsk, 2019. 42 p. (In Russ.)
16. Qingqing Dai, Lili Long, Hui Zhao, Ruikai Wang, Hong Zheng, Maoli Duan. Genetic advances in Meniere Disease olecular. Biology Reports. 2023; 50: 2901-2908.

Сведения об авторах:

Шулепова Эльвира Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»; Беларусь, 220036, Минск, ул. Ленинградская, 6; lorkafedra@tut.by

Ниделько Анастасия Андреевна, оториноларинголог оториноларингологического отделения для детей стационара, научный сотрудник, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»; Беларусь, 220004, Минск, ул. Сухая, 8; anastasiyanid11.11@mail.ru

Information about the authors:

Elvira A. Shulepova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology with a course of advanced training and retraining, Educational Institution Belarusian State Medical University; 6 Leningradskaya str., Minsk, 220036, Belarus; lorkafedra@tut.by
Anastasia A. Nidelko, otorhinolaryngologist of the otorhinolaryngological department for children of the hospital, researcher, State Institution Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology; Republic of 8 Sukhaya str., Minsk, 220004, Belarus; anastasiyanid11.11@mail.ru

Поступила/Received 18.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 28.11.2024

Принята в печать/Accepted 02.12.2024

Адренолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой: клинический случай

В. С. Леднева¹

А. С. Иванникова²

М. В. Попова³

О. И. Кияткина⁴✉

А. А. Тихонова⁵

Н. С. Корчагина⁶

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, lvsmmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, ivannikoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3664-6394>

³ Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия, palfped@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9042-1798>

⁴ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, mossulum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1334-258X>

⁵ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, tikhonova420@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0656-7780>

⁶ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, nadia-nadezda-2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Резюме

Введение. Адренолейкодистрофия — орфанное наследственное заболевание, связанное с тяжелым нарушением обмена веществ. Учитывая позднее появление симптомов заболевания с необратимым прогрессированием, актуально внедрение методов ранней диагностики в период новорожденности для своевременного назначения эффективной терапии до появления клинических признаков заболевания.

Цель работы. Описание клинического случая семейной X-сцепленной адренолейкодистрофии.

Материалы и методы. Проведен анализ историй развития ребенка, медицинских карт амбулаторного и стационарного больного трех сиблингов с X-сцепленной адренолейкодистрофией.

Результаты. В данной статье рассмотрен клинический случай семейной адренолейкодистрофии у трех сиблингов. У старшего симптомы заболевания появились в раннем возрасте в виде задержки физического и психомоторного развития, необъяснимых приступов гипертоничности, мышечных подергиваний. С трех лет нарастали симптомы надпочечниковой недостаточности. После проведенного обследования в условиях стационара была диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная гормональная терапия. Генетическое исследование, позволившее поставить диагноз X-сцепленной адренолейкодистрофии, было проведено только в шестилетнем возрасте в связи с ухудшением состояния пациента и нарастанием неврологической симптоматики. У двух младших сиблингов отмечалось более благоприятное течение заболевания.

Заключение. Описанный семейный случай X-сцепленной адренолейкодистрофии наглядно показал необходимость разработки методов ранней диагностики заболевания, определяющих не только эффективность своевременного лечения и улучшение качества жизни больных, но и возможность рождения здоровых детей.

Ключевые слова: адренолейкодистрофия, дети, надпочечниковая недостаточность

Для цитирования: Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Кияткина О. И., Тихонова А. А., Корчагина Н. С. Адренолейкодистрофия, сцепленная с X-хромосомой: клинический случай. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 61-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.010>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

X-linked adrenoleukodystrophy: a clinical case

Vera S. Ledneva¹

Anna S. Ivannikova²

Marina V. Popova³

Olga I. Kiyatkina⁴✉

Anastasiya A. Tikhonova⁵

Nadezhda S. Korchagina⁶

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, lvsmmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, ivannikoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3664-6394>

³ Regional Children's Clinical Hospital No. 2, Voronezh, Russia, palfped@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9042-1798>

⁴ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, mossulum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1334-258X>

⁵ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, tikhonova420@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0656-7780>

⁶ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, nadia-nadezda-2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0164-7207>

Abstract

Background. Adrenoleukodystrophy (ALD) is an orphan hereditary disease associated with severe metabolic disorders. Taking into account the late appearance of symptoms of the disease with irreversible progression, it is relevant to introduce methods of early diagnosis in the newborn period for the timely appointment of effective therapy before the appearance of clinical signs of the disease.

Objective. The aim of the study was to describe a clinical case of familial X-linked adrenoleukodystrophy.

Materials and methods. The analysis of the child's development histories, medical records of an outpatient patient, and medical records of an inpatient patient of three siblings with X-linked adrenoleukodystrophy was carried out.

Results. This article discusses a clinical case of familial adrenoleukodystrophy in three siblings. The older sibling developed symptoms of the disease from an early age in the form of delayed physical and psychomotor development, unexplained bouts of hyperexcitability, and muscle twitching. From the age of three, the symptoms of adrenal insufficiency increased. After a hospital examination, primary adrenal insufficiency was diagnosed and hormone replacement therapy was prescribed. A genetic study that made it possible to diagnose X-linked adrenoleukodystrophy was conducted only at the age of 6 years due to the deterioration of the patient's condition and the increase in neurological symptoms. Two younger siblings had a more favorable course of the disease.

Conclusion. The described family case of X-linked adrenoleukodystrophy clearly showed the need to develop methods for early diagnosis of the disease, which determine not only the effectiveness of timely treatment and improvement of the quality of life of patients, but also the possibility of having healthy children.

Keywords: adrenoleukodystrophy, children, adrenal insufficiency

For citation: Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Kiyatkina O. I., Tikhonova A. A., Korchagina N. S. X-linked adrenoleukodystrophy: a clinical case. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 61-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.010>

Conflict of interests. Not declared.

Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зимерлинга – Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) – орфанное наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования (что определяет его развитие преимущественно у пациентов мужского пола), относящееся к группе пероксисомных болезней и проявляющееся преимущественно поражением белого вещества головного мозга и коры надпочечников. Встречается с частотой 1:17 000 живорожденных мальчиков.

Причиной возникновения АЛД являются патогенные варианты в гене *ABCD1*, кодирующем трансмембранный белок ALDP, вызывающие прогрессирующее нарушение обмена веществ и характеризующиеся тремя основными клиническими синдромами: медленно прогрессирующей аденомиелонейропатией, быстро прогрессирующей воспалительной лейкодистрофией (церебральная АЛД, наиболее тяжелая форма заболевания) и первичной надпочечниковой недостаточностью [1].

Каждый синдром может встречаться изолированно. Церебральная АЛД и надпочечниковая недостаточность

требуют раннего выявления, начала заместительной терапии и постоянного клинического наблюдения для лучшего контроля над заболеванием. Для пациентов с АЛД разработаны методы терапии путем аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до появления первых клинических признаков заболевания [2]. Также в последнее время идет активная разработка генно-инженерной терапии при помощи лентивирусной генной коррекции CD34-позитивных стволовых клеток *ex vivo*, показывающая значимые результаты [3]. По данным иностранных источников, основанных на результатах скрининга новорожденных за рубежом, предполагается, что АЛД может встречаться чаще, чем было описано ранее [4]. В связи с этим включение АЛД в программу массового неонатального скрининга позволит своевременно диагностировать заболевание, ведь раннее начало заместительной терапии способно дать значительные результаты.

Целью данной работы было описание клинического случая семейной X-сцепленной АЛД. В данной статье рассмотрен клинический случай X-сцепленной аденолейкодистрофии у трех сиблингов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ историй развития ребенка, медицинских карт амбулаторного и стационарного больного трех сиблингов с X-сцепленной АЛД, находящихся на обследовании и лечении в БУЗ ВО ОДКБ № 2.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 7 лет, первый ребенок в семье, был планово госпитализирован в паллиативное отделение БУЗ ОДКБ № 2 в 2015 г. Диагноз: «Адренолейкодистрофия, X-сцепленная, церебральная форма. Хроническая надпочечниковая недостаточность. Органическое астеническое расстройство. Когнитивные нарушения. Угрожаемый по надпочечниковой недостаточности. Нарушение функции тазовых органов».

При поступлении активная жалоба со стороны матери на сильное беспокойство, отсутствие самостоятельного глотания. Состояние тяжелое по роду заболевания.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных самостоятельных родов. С раннего возраста отмечалась задержка физического и психомоторного развития, необъяснимые приступы гиперактивности, мышечные подергивания. С трех лет нарастали симптомы надпочечниковой недостаточности — рвота, диарея, общая слабость. После обследования в условиях стационара была диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В 2014 г. был заподозрен диагноз АЛД в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу присоединения острой почечной недостаточности, было проведено исследование очень длинноцепочечных жирных кислот. Выявлено повышение концентрации C24 (139,4 мМ/мл), C26 (4,9 мМ/мл) и соотношения C24/C22 (1,72 мМ/мл) и C26/C22 (0,06 мМ/мл). Данные изменения характерны для пероксисомной патологии. ДНК-тестирование подтвердило наличие заболевания: методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *ABCD1* (X-сцепленная АЛД). В 1-м экзоне пробында обнаружена неописанная мутация р. Glu292Asp (с.876G> T).

Данные осмотра при госпитализации: общее состояние тяжелое по роду заболевания. В ясном сознании, контакту не доступен. Питается через зонд. Кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не пальпируются, менингеальные знаки отсутствуют. Кожа чистая, обычной окраски. Видимые слизистые розовые, чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 104 удара в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Неврологический статус: движения глазных яблок в полном объеме, взгляд фиксирует, но за предметом не следит. Тонус мышц повышен по спастическому типу с акцентом в левых конечностях. Сила мышц снижена — центральный тетрапарез. Патологические стопные знаки с двух сторон. Чувствительность сохранена. Сухожильные рефлексы асимметричные высокие. Не сидит, не стоит, голову не держит, переворачивается с боку на бок, речь отсутствует, тазовые функции не контролирует. Судорог нет.

Динамика состояния во время стационарного лечения: периодически отмечаются приступы психомоторного возбуждения, во время которых пациент кричит, выглядит беспокойным. На 2-е сутки после поступления отмечалась лихорадка до 38 °С. Пациент отказывался от еды, в связи с чем была проведена консультация челюстно-лицевого хирурга, который определил наличие обострения хронического

периодонтита. Проведено удаление двух зубов под местной анестезией, назначено антибактериальное лечение. Через день температура тела нормализовалась, аппетит улучшился.

Через 3 месяца нахождения пациента в отделении неврологом был определен парез лицевого нерва. Питание продолжали через зонд. Через 4 месяца при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) была обнаружена гепатомегалия. В течение госпитализации периодически отмечались рвота, задержка стула, судорожные подергивания икроножных мышц.

За время четырехмесячного пребывания в стационаре ребенку проводилось динамическое исследование общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, включая электролитный состав, отклонений не выявлено. УЗИ ОБП визуализировало гепатомегалию, реактивные изменения в поджелудочной железе. При проведении видеоэлектроэнцефалографии отмечались умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга; замедление частоты основного ритма; доминирование диффузной медленноволновой активности тета-диапазона с амплитудным акцентом в правой гемисфере; регистрировались единичные полифазные острые волны биокципитально, независимо с двух сторон, заостренные тета-потенциалы в правых теменно-центрально-височных отведениях, с нарастанием индекса представленности на фоне проведения функциональных проб.

Мальчик был проконсультирован офтальмологом: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Умеренно сужены артерии. Вены не изменены. Ход сосудов не нарушен. Сетчатка без патологии.

В стационаре ребенок получал ЗГТ гидрокортизоном в дозе 5 мг 2 раза в день, противосудорожную терапию вальпроевой кислотой и карбамазепином. Выписан домой с рекомендациями о продлении противосудорожной и заместительной гормональной терапии. В последующие годы состояние пациента ухудшалось, ребенок неоднократно находился на плановом обследовании и лечении в отделении паллиативной помощи БУЗ ВО ОДКБ № 2. Мальчик умер дома от адреналового криза в возрасте 12 лет.

Сиблинг с АЛД. В 2018 г. в возрасте 7 лет в отделение паллиативной помощи был планово госпитализирован младший брат описанного выше пациента. Ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных самостоятельных родов. На момент поступления основной жалобой со стороны матери было отставание в психоречевом развитии. Первые проявления АЛД у данного ребенка возникли в возрасте 4 лет с эпизодов гиперактивности, симптомов надпочечниковой недостаточности, был назначен гидрокортизон. В отличие от старшего брата, у данного пациента не наблюдалось церебральной формы АЛД, вследствие чего заболевание переносилось в более легкой форме. Диагноз при выписке: «АЛД X-сцепленная. Хроническая надпочечниковая недостаточность». После выписки из стационара было рекомендовано продолжить ЗГТ гидрокортизоном.

Известно, что у третьего сиблинга также была диагностирована X-сцепленная АЛД, но клиническая симптоматика в возрасте четырех лет характеризовалась только задержкой психоречевого развития и гиперактивностью.

В стационаре и на дому трем мальчикам оказывалась необходимая патогенетическая и симптоматическая терапия в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АЛД [5].

ВЫВОДЫ

Описанный семейный случай Х-сцепленной АДД наглядно показал необходимость разработки методов ранней диагностики заболевания, определяющих не только эффективность своевременного лечения и улучшение качества жизни больных, но и возможность рождения здоровых детей при условии грамотного планирования беременности. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Концепция и дизайн исследования — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Написание текста — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Сбор и обработка материала — Леднева В. С., Иванникова А. С., Попова М. В., Корчагина Н. С.

Анализ материала — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Редактирование — Тихонова А. А., Кияткина О. И.

Утверждение окончательного варианта статьи — Леднева В. С., Иванникова А. С.

Contribution of authors:

Concept of the article — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Study concept and design — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Text development — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Collection and processing of material — Ledneva V. S., Ivannikova A. S., Popova M. V., Korchagina N. S.

Material analysis — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Editing — Tikhonova A. A., Kiyatkina O. I.

Approval of the final version of the article — Ledneva V. S., Ivannikova A. S.

Литература/References

- Engelen M., van Ballegoij W. J. C., Mallack E. J., Van Haren K. P., Köhler W., Salsano E., van Trotsenburg A. S. P., Mochel F., Sevin C., Regelman M. O., Tritos N. A., Halper A., Lachmann R. H., Davison J., Raymond G. V., Lund T. C., Orchard P. J., Kuehl J. S., Lindemans C. A., Caruso P., Turk B. R., Moser A. B., Vaz F. M., Ferdinandusse S., Kemp S., Fatemi A., Eichler F. S., Huffnagel I. C. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 2022; 99 (21): 940–951. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201374. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155; PMCID: PMC9687408.
- Eng L., Regelman M. O. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 27 (1): 47–55. DOI: 10.1097/MED.0000000000000515. PMID: 31789721.
- Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020; 80 (1): 52–72. DOI: 10.1002/jdn.10003. Epub 2020 Jan 26. PMID: 31909500; PMCID: PMC7041623.
- Videbaek C., Melgaard L., Lund A. M., Gronborg S. W. Newborn screening for adrenoleukodystrophy: International experiences and challenges. *Mol Genet Metab*. 2023; 140 (4): 107734. DOI: 10.1016/j.mgme.2023.107734. Epub 2023 Nov 10. PMID 37979237.
- Воинова В. Ю., Школьников А. М., Николаева Е. А. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении Х-сцепленной адренолейкодистрофии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (2): 104–107. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107>.
Voinova V. Yu., Shkolnikova M. A., Nikolaeva E. A. New genome editing technologies in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2020; 65(2): 104–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107>.

Сведения об авторах:

Леднева Вера Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmmed@yandex.ru

Иванникова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ivannikoff@mail.ru

Попова Марина Владимировна, заведующая отделением паллиативной помощи детям, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Областная детская клиническая больница № 2»; Россия, 394024, Воронеж, 45-й Стрелковой дивизии, 64; palfped@mail.ru

Кияткина Ольга Игоревна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; mossulum@gmail.com

Тихонова Анастасия Алексеевна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; tikhonova420@gmail.com

Корчагина Надежда Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Information about the authors:

Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmmed@yandex.ru

Anna S. Ivannikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; ivannikoff@mail.ru

Marina V. Popova, Head of the Pediatric Palliative Care Unit, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region Regional Children's Clinical Hospital No. 2; 64 45th Strelkovoi Divisiii str., Voronezh, Russia, 394024; palfped@mail.ru

Olga I. Kiyatkina, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; mossulum@gmail.com

Anastasiya A. Tikhonova, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; tikhonova420@gmail.com

Nadezhda S. Korchagina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Поступила/Received 08.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.05.2024

Принята в печать/Accepted 20.05.2024

Lvrach.ru

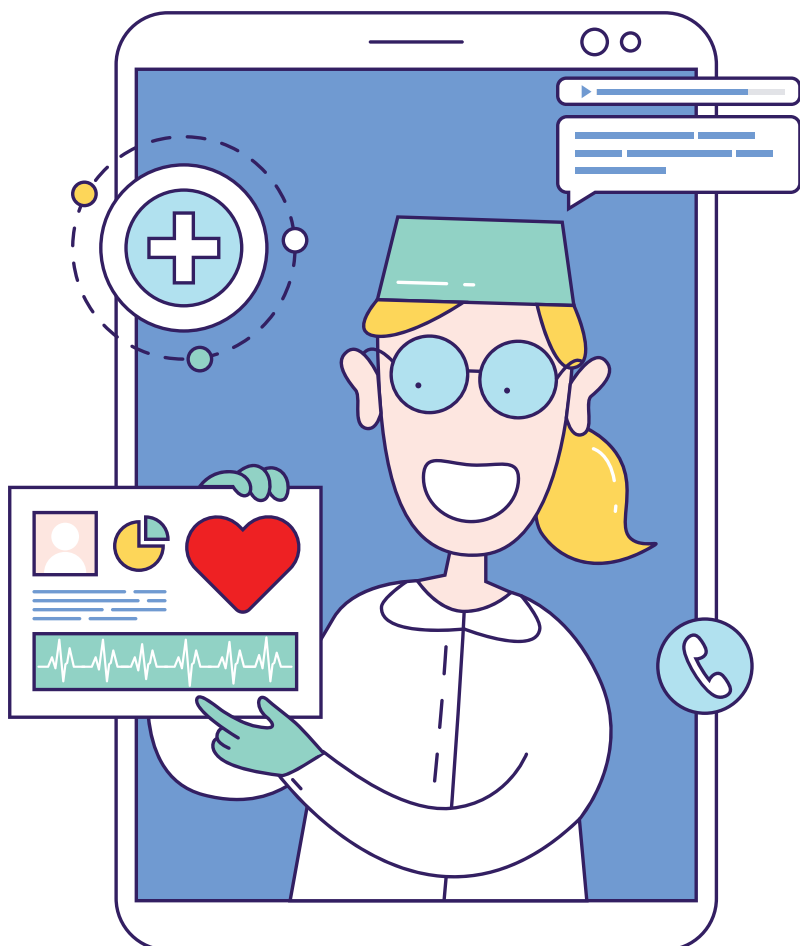
МЕДИА-ГРУППА «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

Medical Journal
Лечащий Врач



www.lvrach.ru |
медицинский
научно-практический
портал

- НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ
- СТАТЬИ
- ТЕСТЫ
- ЛЕКЦИИ И ВЕБИНАРЫ
- ИССЛЕДОВАНИЯ
- КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ
- ТЕМАТИЧЕСКИЕ НЕДЕЛИ
- ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ



ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К КОМАНДЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ

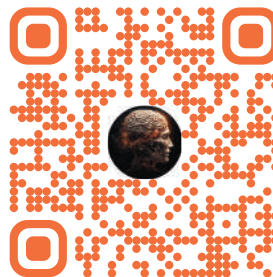
РЕКЛАМА



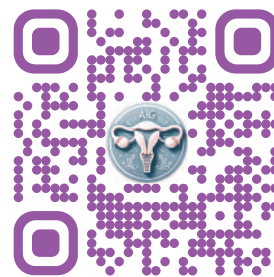
vk.com/lvrach |
группа Вконтакте
для врачей



Lvrach |
телеграм-канал
для врачей



MindCraft |
телеграм-канал
для психиатров
и неврологов



**Ag: Актуальная
гинекология** |
телеграм-канал
для гинекологов

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДХК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.