

А.Н. Сурков^{1,2}, А.А. Баранов^{1,3},
А.Л. Аракелян¹, Е.Е. Бессонов¹, Н.В. Журкова¹,
Д.А. Лабаш², М.И. Ивардава^{1,2}



¹Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Нутритивная поддержка при болезнях накопления гликогена: эволюция лечения и нерешенные противоречия

Печеночные формы болезней накопления гликогена (БНГ) представляют собой группу заболеваний, при которых аномальное накопление или расщепление гликогена приводит к потенциально опасным для жизни гипогликемическим состояниям и метаболическим нарушениям. Применение специализированной диетотерапии с добавлением сырого кукурузного крахмала значительно улучшило результаты лечения БНГ, превратив патологию, ранее считавшуюся смертельной, в состояние, при котором люди могут чувствовать себя удовлетворительно при надлежащем уходе. Несмотря на многолетние исследования, единое мнение об оптимальном диетическом лечении БНГ отсутствует. В статье описана эволюция диетотерапии печеночных форм БНГ (типы 0, I, III, VI, IX и XI), представлены исторические и современные подходы к профилактике гипогликемии и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: болезни накопления гликогена, кетоз, лактат, гипогликемия, диетотерапия, кукурузный крахмал

Для цитирования: Сурков А.Н., Баранов А.А., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В., Лабаш Д.А., Ивардава М.И. Нутритивная поддержка при болезнях накопления гликогена: эволюция лечения и нерешенные противоречия. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):348–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11605>

348

Введение

Печеночные формы болезней накопления гликогена (БНГ) представляют собой группу врожденных нарушений метаболизма, вызванных аномалиями ферментов, катализирующих синтез или расщепление гликогена. Впервые БНГ была описана E. von Gierke в 1929 г. [1], и в настоящее время существуют по крайней мере 15 признанных типов, из которых 7 протекают с поражением печени (типы 0, I, III, IV, VI, IX, XI).

Важно отметить, что ранее отсутствие широкой возможности проведения молекулярно-генетического обследования в Российской Федерации делало в ряде случаев невозможной верификацию не только типа БНГ, но и самого заболевания, в связи с чем оставался неясным прогноз болезни в каждом конкретном случае. В наших предыдущих работах по результатам применения технологии массивного параллельного секвенирования впервые в стране на относительно большой выборке пациентов ($n = 74$) было показано, что в структуре

A.N. Surkov^{1,2}, A.A. Baranov^{1,3}, A.L. Arakelyan¹, E.E. Bessonov¹,
N.V. Zhurkova¹, D.A. Labash², M.I. Ivardava^{1,2}

¹Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Nutritional Support in Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Unresolved Contradictions

Hepatic forms of glycogen storage diseases (GSD) are a group of diseases in which abnormal accumulation or cleavage of glycogen leads to potentially life-threatening hypoglycemic conditions and metabolic disorders. The use of specialized diet therapy with the addition of raw corn starch has significantly improved the results of GSD treatment, turning a pathology previously considered fatal into a condition in which people can feel satisfactory with proper care. Despite many years of research, there is no consensus on the optimal dietary treatment of GSD. This article describes the evolution of dietary therapy of hepatic forms of GSD (types 0, I, III, VI, IX and XI), presents historical and modern approaches to the prevention of hypoglycemia and related complications.

Keywords: glycogen storage diseases, ketosis, lactate, hypoglycemia, diet therapy, corn starch

For citation: Surkov A.N., Baranov A.A., Arakelyan A.L., Bessonov E.E., Zhurkova N.V., Labash D.A., Ivardava M.I. Nutritional Support in Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Unresolved Contradictions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):348–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11605>

БНГ среди российских детей наиболее часто встречается IX тип (35,1%), второй по частоте оказалась БНГ I типа (29,7%). Тип III занимает третью по частоте позицию (27,0%). Самыми редкими оказались типы VI (6,8%) и IV (1,4%). Высокая частота встречаемости БНГ IX типа может указывать как на характерные особенности российской популяции, так и на недообследованность детей с этой патологией, приводящую к значительному количеству ошибочных диагнозов, устанавливаемых лишь на основании клинической картины болезни, без лабораторного подтверждения. Молекулярно-генетическое исследование имеет решающее значение для быстрой верификации диагноза, своевременного назначения специализированной диетотерапии, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с БНГ [2].

Гипогликемия характерна для всех печеночных форм БНГ из-за aberrантного превращения гликогена в глюкозу. Лечение, однако, варьирует в зависимости от задействованного метаболического пути. Различают 3 основных типа БНГ, протекающих с поражением печени [3, 4]:

- 1) БНГ с дефектами гликогенолиза и глюконеогенеза (типы Ia и Ib);
- 2) БНГ с дефектным гликогенолизом, но интактным глюконеогенезом (типы III, VI и IX);
- 3) БНГ с измененным запасом гликогена (типы 0, IV и XI).

БНГ I типа вызвана дефицитом глюкозо-6-фосфатазы (тип Ia) или переносчика глюкозо-6-фосфата (тип Ib) и представляет собой наиболее тяжелую из печеночных форм БНГ с точки зрения эугликемии, поскольку превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу — заключительный этап как гликогенолиза, так и глюконеогенеза. К основным проявлениям заболевания относят гипогликемию, гиперлактаемию, гипертриглицеридемию, гиперурикемию, гепатомегалию и низкорослость. Воспалительные заболевания кишечника и иммунодефицитные состояния специфичны для БНГ типа Ib [4].

Типы 0, III, VI и IX — это кетотические формы БНГ, они проявляются менее тяжелой гипогликемией, поскольку лактат, аминокислоты и глицерин, образующиеся в результате окисления жирных кислот, могут служить предшественниками глюконеогенеза [3, 5].

БНГ III типа представляет собой дефект «девятящего» фермента и проявляется гепатомегалией, кетотической гипогликемией, нарушением роста, миопатией и неврологическими нарушениями. При отсутствии строгого соблюдения режима питания возникает риск развития цирроза печени и гипертрофической кардиомиопатии [6, 7]. БНГ VI типа, также известная как болезнь Герса, и БНГ IX возникают в результате нарушения активности фосфорилазы. Длительное голодание или интеркуррентное заболевание часто приводят к кетозу и легкой гипогликемии, поскольку глюконеогенез не нарушен [8]. БНГ типа IX ранее считалась доброкачественным заболеванием ввиду легкого течения, однако в дальнейшем при открытии нескольких подтипов оказалось, что существует широкий диапазон клинических проявлений [9]. Обычно данная патология проявляется в раннем детстве гепатомегалией и задержкой роста, хотя могут формироваться фиброз/цирроз печени, которые регрессируют при оптимальном лечении [10, 11].

При БНГ 0 типа отмечается аномальный синтез гликогена, что проявляется гипогликемией, которая, однако, имеет тенденцию быть более легкой, чем при других типах заболевания. Также наблюдаются низкорослость, отставание в развитии и лабораторные отклонения —

характерными признаками заболевания являются постпрандиальный лактоацидоз и кетоз натощак. Печень при этой форме заболевания нормальных размеров [12].

БНГ XI типа (синдром Фанкони — Биккеля) возникает в результате дефекта транспорта глюкозы через глюкозный канал GLUT-2 в печени, поджелудочной железе, почках и кишечнике и классически проявляется низким ростом, гипогликемией, гепатомегалией, гипофосфатемическим рахитом, постпрандиальной гипергликемией и дисфункцией проксимальных почечных канальцев [13].

Безусловно, такие тяжелые метаболические нарушения отрицательно влияют на качество жизни пациентов с БНГ [14, 15].

Хотя БНГ типа IV также причисляют к печеночной форме патологии (нарушение активности «ветвящего» фермента), она не будет рассматриваться в настоящей публикации ввиду недостатка литературы и отсутствия четких рекомендаций по диетотерапии при этом заболевании, исход которого чаще всего неблагоприятен без выполнения трансплантации печени. Ввиду разнообразия патофизиологических механизмов при различных типах БНГ рекомендации по лечению сильно различаются в зависимости от основного ферментного дефекта. Ферментозаместительная терапия БНГ до настоящего времени не разработана, поэтому диетотерапия остается основным методом лечения этой патологии уже в течение последних 50 лет. Однако, несмотря на значительный прогресс в уходе за людьми с БНГ, по-прежнему существуют противоречия в вопросах надлежащей диетотерапии. Так, клиницистами обсуждаются семь аспектов, вызывающих наибольшее количество дискуссий: соответствующие диетические ограничения; дозирование пищевых углеводов; ежедневная доза сырого кукурузного крахмала (СКК); использование крахмала восковой кукурузы пролонгированного действия; использование непрерывного кормления; кетогенная диета; пищевые добавки [3].

Диетические ограничения

Основными целями лечения всех печеночных форм БНГ являются предотвращение гипогликемии и минимизация ацидоза. Гомеостаз глюкозы тонко регулируется сложной интеграцией гормонов (например, глюкагона, гормона роста, адреналина и кортизола) и метаболических путей (например, гликогенолиза, глюконеогенеза и окисления жирных кислот). Контррегуляция начинается, когда концентрация глюкозы составляет < 3,9 ммоль/л. При БНГ типа I шунтирование глюкозо-6-фосфата по альтернативным путям приводит к накоплению лактата, триглицеридов и мочевой кислоты. При кетоформах БНГ преобладают кетоацидозы (особенно β-гидроксисульфат) ввиду повышенного окисления жирных кислот [3].

Впервые идея нутритивной поддержки при БНГ возникла в 1939 г., когда было опубликовано исследование, по данным которого ребенок с гипогликемией и гепатомегалией не продемонстрировал повышения уровня глюкозы в крови после перорального или внутривенного введения галактозы. Однако концентрация лактата в крови была достаточно высокой, что вызвало респираторный дистресс-синдром на фоне метаболического ацидоза [16]. В свою очередь, R. Schwartz и соавт. в 1956 г. [17] продемонстрировали, что употребление фруктозы также влияет на повышение концентрации лактата и усиливает связанный с этим ацидоз. В результате была предпринята попытка ограничения потребления сахаров, требующих

печеночного метаболизма, и предложено лечение смесью сгущенного молока и воды с добавлением мальтозы и казеина [14]. Однако единое мнение, в каком объеме следует ограничить потребление этих углеводов, до настоящего времени отсутствует [18]. Равно как и не проводилось исследований для определения точного порога, при котором фруктоза и галактоза вызывают биохимические отклонения при БНГ типа I. Тем не менее, по данным Коннектикутского университета, где имеется опыт 20-летнего наблюдения за пациентами с БНГ, для оптимизации метаболического контроля необходимо ограничение количества упоминаемых сахаров до $< 2,5$ г/прием пищи [3]. В дополнение ко всем фруктам, содержащим большое количество фруктозы, пациентам рекомендуется ограничить и другие продукты (овощи, молочные продукты), в которых присутствуют высокие концентрации натуральных сахаров. Алкоголь также должен быть ограничен в связи с прямым токсическим действием на печень и своим аберрантным метаболизмом при БНГ. Кроме того, следует избегать всех сладких напитков, причем важно отметить, что искусственные подсластители также могут отрицательно влиять на метаболический контроль. В частности, сорбит метаболизируется во фруктозу во время переваривания, а также оказывает слабительное действие, как и другие сахарные спирты (например, мальтит) [3].

Портокавальное шунтирование

В 1960-х гг. были предприняты попытки портокавального шунтирования для поддержания концентрации глюкозы в крови в большом круге кровообращения у пациентов с БНГ [17, 19–21]. Посредством этого оперативного вмешательства выполняли соединение воротной вены с нижней поллой веной, отводя кровотоки от печени. В результате шунтирования примерно 75% пищевых углеводов могли миновать печень, что, в свою очередь, ограничивало запасы гликогена в гепатоцитах и сохраняло углеводы для использования в качестве источника энергии для организма. После этой процедуры рекомендовалась высокоуглеводная диета. Хотя данное вмешательство и позволило увеличить интервалы между кормлениями, ночная гипогликемия по-прежнему сохранялась [22]. Таким образом, БНГ оставались почти повсеместно фатальными заболеваниями, пока в практику не была внедрена непрерывная терапия глюкозой.

Непрерывное питание

В 1972 г. было обнаружено, что декстроза как компонент полного парентерального питания улучшает все метаболические нарушения, связанные с БНГ I типа. В течение 4 нед после начала полного парентерального питания у пациентов наблюдались эугликемия, уменьшение выраженности гепатомегалии и улучшение биохимических маркеров метаболического контроля [23]. Последующие исследования показали, что высокое потребление глюкозы, превышающее предполагаемую потребность в ней, также приводило к снижению концентрации лактата и триглицеридов [24]. В то же время I.M. Vign и соавт. [25] пришли к выводу, что непрерывное внутрижелудочное питание было столь же эффективным, как парентеральное питание и портокавальное шунтирование, но без дополнительного риска инвазивного вмешательства. Они так-

же установили, что выведение субстрата и/или гормонов из печени, как при портокавальном шунтировании и парентеральном питании, не является существенным для устранения аномалий, связанных с БНГ, а непрерывное питание само по себе приводит к достижению тех же целей [25]. Вместо хирургического вмешательства были предложены круглосуточное энтеральное питание с высоким содержанием глюкозы или режим ночного капельного кормления в сочетании с употреблением крахмалистой пищи каждые 3 ч в течение дня [24]. Несмотря на то, что непрерывное кормление и было эффективным, такие проблемы, как отказ помпы, смещение и негерметичность зондов, могли привести к значительному снижению эффективности терапии, тяжелым гипогликемиям, судорогам, а в худшем случае — к летальному исходу [3].

Хотя стало очевидно, что для уменьшения выраженности лабораторных отклонений требуются более высокие дозы углеводов, количественная оценка точных потребностей не проводилась до 1976 г., когда D.M. Vieg и соавт. [26] опубликовали результаты изотопных исследований, демонстрирующих порог гликогенолиза. Так, оказалось, что потребность в глюкозе не зависит от возраста или массы тела, а скорее коррелирует с размером головного мозга. Исходя из этого, было создано математическое уравнение, которое до настоящего времени используется для оценки потребности в глюкозе у детей в возрасте ≤ 8 лет:

$$Y = 0,0014X^3 - 0,214X^2 + 10,411X - 9,084,$$

где Y — мг глюкозы в минуту, а X — масса тела в килограммах.

Однако формула имеет ряд ограничений — она малоинформативна при массе тела пациента > 30 кг, также с ее помощью нельзя оценить потребность в глюкозе в период полового созревания. Кроме того, установлено, что взрослым требуется меньше глюкозы на килограмм массы тела в минуту, чем детям в периоды интенсивного роста [27].

Несмотря на многолетние дискуссии, так и не было достигнуто консенсуса относительно преимуществ использования непрерывного энтерального питания по сравнению с прерывистым круглосуточным поступлением СКК [28, 29]. Некоторые клиницисты рекомендуют оставить это решение на усмотрение пациента [28], в то время как другие отмечают, что ввиду высокого уровня инсулина на фоне непрерывного кормления предпочтительнее использовать СКК [30].

Потребность в углеводах

Исторически сложилось так, что при БНГ количество углеводов в рационе не ограничивалось с целью поддержания эугликемии. В настоящее время известно: если общая энергия углеводов из СКК и пищи превышает используемую, гликоген будет продолжать накапливаться, что еще больше усугубит гепатомегалию. Важно отметить, что чрезмерное потребление углеводов также приводит к гиперинсулинемии, которая может вызвать рикошетную гипогликемию. Пациенты с БНГ, которые расходуют меньше энергии, чем потребляют, будут иметь избыточную массу тела, у них могут отмечаться резкие скачки уровня глюкозы в крови (т.н. «американские горки»), что способствует нарастанию гиперлипидемии,

повышению уровня печеночных трансминаз и развитию общей метаболической нестабильности. Таким образом, пациентам рекомендуется употреблять сложные углеводы вместо простых. Хотя никаких официальных исследований опубликовано не было, согласно данным Коннектикутского университета, рекомендуется употреблять не более 15 г общего количества углеводов за каждый основной прием пищи и только 5 г углеводов на каждый перекус [3].

A.I. Dagli и D.A. Weinstein [8] признали возможность избыточного употребления углеводов при кетотических формах БНГ. Согласно клиническим рекомендациям по БНГ III типа Американской коллегии медицинской генетики [7], для устранения гипогликемии таким пациентам необходима меньшая доза СКК в сравнении с БНГ I типа [31]. Для типов VI и IX углеводы должны составлять 45–50% от суточной нормы. Следует помнить, что основные метаболические потребности меняются с возрастом, поэтому поступление как углеводов, так и белков должно регулярно корректироваться [26]. Мониторинг уровня глюкозы и кетонов в крови необходим для определения оптимального баланса белка и СКК на любой стадии заболевания. Что касается БНГ типов 0 и XI, то литературные данные, рекомендуемые конкретное количество углеводов, отсутствуют.

Сырой кукурузный крахмал

В 1970-х гг. исследования были сосредоточены на поиске источников углеводов с медленным высвобождением, которые могли бы поддерживать нормальную концентрацию глюкозы у пациентов с БНГ более 3 ч. Были протестированы многочисленные крахмалы и углеводы, но наиболее эффективным оказался СКК [31], поскольку он имел ряд преимуществ перед другими видами крахмала и компонентами непрерывного питания. Так, применение СКК приводило к снижению концентрации инсулина — в отличие от непрерывного кормления [32]. В результате оказалось возможным использовать меньшие количества СКК, а дозы глюкозы, эквивалентные 5,3–7,6 мг/кг/мин, могли поддерживать эугликемию, в то время как непрерывное кормление требовало 8–10 мг/кг/мин для поддержания нормальных концентраций глюкозы. При этом было обнаружено, что прерывистый прием СКК снижает запасы гликогена [32].

СКК также обладает нейропротекторным действием в случае эпизодов гипогликемии. Отказ помпы или проблемы с зондом, особенно возникающие в момент высокого уровня инсулина, вызывают быстрое снижение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, инсулин подавляет образование альтернативных видов энергии (т.е. кетонов и лактата) и таким образом создает предпосылки к возникновению судорог. Напротив, при применении СКК отмечается более медленная скорость снижения уровня глюкозы, а более низкие концентрации инсулина способствуют накоплению лактата при БНГ типа I, что позволяет избежать судорог и, соответственно, повреждения центральной нервной системы. При типах БНГ 0, III, VI, IX и XI, когда снижается уровень глюкозы, в результате окисления жирных кислот образуются кетоны, которые могут служить альтернативным источником энергии. Хотя другие формы крахмала усваиваются быстрее или медленнее, чем кукурузный, преимущество последнего состоит в том, что он наиболее точно соответствует основным метаболическим потребностям, и это

позволяет избежать избыточного накопления гликогена и возникновения гипогликемии [3].

СКК остается основой для поддержания эугликемии при БНГ, но режим его дозирования с годами изменился. Изначально предлагалось 2 варианта введения СКК: большие дозы 2 раза в день или 1,75 г/кг каждые 6 ч. Несмотря на то, что потребление СКК снижало риск летального исхода, улучшения метаболического контроля у пациентов не происходило [33]. В связи с этим была предпринята попытка добавления декстрозы к СКК, однако это только усилило выработку инсулина и привело к большей нестабильности состояния больных [34]. Также существовали опасения относительно способности пациентов и/или членов их семей придерживаться этого строгого режима ввиду специфических вкусовых качеств и недостаточной пищевой ценности СКК [35]. Ряд авторов считали дисбактериоз, низкий pH кишечника, а также кишечное воспаление непосредственными осложнениями диетотерапии с применением СКК [36]. Более поздние исследования продемонстрировали улучшение метаболического контроля при употреблении СКК каждые 3–5 ч [37]. При этом установлено, что увеличение дозы не продлевает продолжительность его действия на > 5 ч, а при интервальном дозировании СКК сверх этого порога происходит усиление контррегуляции, что приводит к повышению концентрации триглицеридов и лактата.

Несмотря на опасения по поводу возможного развития нутритивной недостаточности, вызванной серьезными диетическими ограничениями и зависимостью от крахмала [35], с 1990-х гг. стало широко применяться частое дневное введение СКК у детей с БНГ начиная с возраста 6–12 мес, поскольку у детей более младшего возраста отмечается недостаточная выработка панкреатической амилазы для переваривания СКК. Пероральное введение глюкозы младенцам в возрасте до 6 мес рекомендовалось каждые 1,5–2,5 ч [38, 39], в то время как пероральное введение СКК детям старшего возраста было показано 5–6 раз в сутки [40].

Нужно отметить, что чаще всего на практике СКК дозируют по объему (т.е. столовыми или мерными ложками), а не по весу, что приводит к отсутствию точности измерений, и в рекомендациях последних лет предпочтение отдается взвешиванию СКК на граммовых весах [41]. При БНГ крахмал смешивают с водой или другим напитком, не содержащим сахара, до полного растворения, а затем сразу же используют. Хранение разведенного СКК не допускается. Важно, что крахмал следует хранить в герметичном контейнере при комнатной температуре и употребить в течение 1 мес после открытия упаковки [3].

Регулярное титрование дозы СКК и оценка метаболического контроля необходимы как детям, так и взрослым в целях приспособления к изменяющимся метаболическим потребностям (половое созревание, физическая активность, интеркуррентные заболевания и др.). Также в будущем предстоит понять, влияет ли старение организма на дозировку СКК и метаболический контроль [3].

Кукурузный крахмал пролонгированного действия

Лечение традиционным СКК улучшило маркеры метаболического контроля у пациентов с БНГ всех типов, однако средняя продолжительность между приемами СКК составляла 4,25 ч, что требовало как минимум одного кормления в течение ночи [37]. В связи с этим актуальным являлся поиск крахмала с более медленной ско-

ростью всасывания, введение которого в рацион могло бы продлить период сна у людей с БНГ. Так, эффективность нового крахмала восковой (восковидной) кукурузы была продемонстрирована у пациентов с БНГ I типа [42]. Этот продукт значительно удлинял время эугликемии между ночными кормлениями, что снижало риск летального исхода, улучшало сон и качество жизни [43]. Крахмал восковой кукурузы пролонгированного действия одобрен к применению с 2009 г., однако нет единого мнения относительно возраста, с которого его следует назначать. Во многих странах он разрешен у детей с ≥ 2 лет, но в США — только с ≥ 5 лет [30, 44]. На сегодняшний день отсутствуют данные, демонстрирующие безопасность и эффективность пролонгированной формы СКК в когорте пациентов более раннего возраста. Единственное краткосрочное пилотное исследование показало отсутствие различий между обычным и восковидным СКК в отношении продолжительности поддержания эугликемии у детей в возрасте 3 и 4 лет [45]. Все пациенты с БНГ типов 0, III, VI и IX хорошо переносили крахмал восковой кукурузы, однако большинство субъектов с Ib типом, склонных к воспалительным заболеваниям кишечника, прекратили его прием в связи с усилением абдоминального болевого синдрома, метеоризма и диареи. Кроме того, выраженный вкус кукурузы и зернистая текстура также стали причинами прекращения использования восковидного СКК пациентами с разными типами БНГ [30, 44]. В Российской Федерации крахмал восковой кукурузы не входит в клинические рекомендации по ведению детей с БНГ, поэтому опыта применения его у российских пациентов не имеется [5].

Несмотря на то, что СКК с пролонгированным действием используется в клинической практике уже более 8 лет, рекомендации по его дозировке не опубликованы. Некоторые пациенты не могут переносить объем, необходимый для поддержания эугликемии в течение ночи, а вкус, консистенция, относительно высокая стоимость и сложности с приобретением этой формы крахмала продолжают вызывать проблемы. В связи с риском развития воспалительных заболеваний кишечника и возможной пищевой непереносимостью рекомендуется соблюдать осторожность при использовании крахмала восковой кукурузы при БНГ типа Ib [30]. На сегодняшний день имеется мало данных, демонстрирующих эффективность формы пролонгированного действия в дневное время [30, 46]. Поскольку потребность в энергии в течение дня выше, чем ночью, медленно высвобождаемый крахмал восковой кукурузы может усваиваться недостаточно быстро, чтобы удовлетворить дневные потребности.

Кетогенная диета

Кетогенные диеты в настоящее время широко используются при многих нарушениях обмена веществ [47]. Питание, содержащее низкое или нулевое количество углеводов, приводит к расщеплению жира с образованием кетонов как энергетической альтернативы недостатка глюкозы в энергетических циклах. Хотя при БНГ типа I рекомендуется ограниченное потребление углеводов, кетогенные диеты в данном случае демонстрируют неудовлетворительные результаты. Важно отметить, что БНГ I является гипокетотическим расстройством, предположительно, из-за подавления липолиза, индуцированного малонил-КоА [48, 49]. Использование кетогенных диет в популяции пациентов с БНГ типа Ia было связано с тя-

желой гипогликемией, неврологическими повреждениями и инсультами [3].

С другой стороны, в нескольких публикациях подчеркиваются положительные результаты применения как высокобелковых, так и кетогенных диет при лечении кетотических типов БНГ — 0, III, IV, VI, IX и XI [10, 50, 51]. Так, например, сообщалось о купировании кардиомиопатии и уменьшении выраженности гепатомегалии и миопатии [50]. Однако на сегодняшний день ни в одной публикации не определена оптимальная концентрация β -гидроксипутирата при использовании кетогенной диеты. Кроме того, высокие концентрации кетонов также могут усугублять повышение концентраций печеночных трансаминаз в крови, задерживать рост и способствовать остеопорозу [3].

Потребность в белке

Понимание роли высокобелковой диеты при БНГ развивалось с годами. Так, J. Fernandes и F. Huijing [52] еще в 1968 г. выступали за частое кормление небольшими порциями пищи с высоким содержанием белка при БНГ типа III. Десять лет спустя J.V. Leonard и соавт. [53] описали диету с двойной возрастной нормой белка для предотвращения вторичных метаболических нарушений. Высказывалось мнение о возможности непрерывного энтерального питания с высоким содержанием белка [7, 54]. По данным клинических рекомендаций по ведению пациентов с БНГ III типа, необходимое количество белка составляет 3–4 г/кг массы тела [3]. Дотацию белка титруют, чтобы повлиять на мышечную симптоматику, снизить концентрацию креатинкиназы и нормализовать общие показатели состояния питания (общий белок и преальбумин). Критики высокого потребления белка выразили обеспокоенность по поводу влияния белка на функцию почек, но G.O. Okeschuku и соавт. [55] показали отсутствие значительных почечных осложнений, связанных с высоким потреблением белка при кетотических формах БНГ. Рекомендованное количество белка для типов 0, VI и IX составляет 2–3 г белка/кг массы тела/сут [56], а для БНГ типа XI — 2–2,5 г белка/кг/сут [57]. Белок служит альтернативным источником энергии, который уменьшает запасы гликогена и увеличивает концентрацию преальбумина [57].

Пищевые добавки

Ввиду дефицита важных нутриентов и витаминов, вызванного диетическими ограничениями, пациентам с БНГ показан регулярный прием поливитаминов и препаратов кальция, не содержащих сахара. При БНГ Ib рекомендована дотация витамина D для предотвращения остеопороза, витамина E — для поддержки образования и функционирования нейтрофилов [10, 58, 59]. При БНГ XI типа, помимо витамина D, часто требуется добавка фосфата и бикарбоната [13, 57].

Заключение

Специализированная диетотерапия способствовала тому, что БНГ, ранее считавшиеся смертельными заболеваниями, преобразовались в состояния с относительно положительным прогнозом [60]. Именно диетотерапия,

а не лекарственные средства остается основным методом лечения этой патологии. Ввиду редкости БНГ чрезвычайно актуальным является многоцентровое сотрудничество для наблюдения большей группы пациентов разных этнических принадлежностей. Обмен схемами лечения, дающими эффективные результаты, улучшит качество жизни и расширит объем знаний детей и взрослых, живущих с этими редкими заболеваниями. Кроме того, в современной России остро стоит проблема переживания людьми тяжелых хронических заболеваний как ситуаций, в которых они сталкиваются с необходимостью осознать себя в новом социальном и личностном качестве — «хронических больных» и «пациентов» внутри отечественной системы здравоохранения. Весьма важной составляющей благополучия пациента с тяжелой хронической патологией и членов его семьи является формирование правосознания в процессе социализации. Особенно это касается тех случаев, когда заболевание возникло в детстве. Нарушения соматического статуса существенно влияют на взаимоотношения между индивидуумом и обществом, формируя особую социальную ситуацию развития. Соответственно, создаются предпосылки для появления пациентских организаций, основная цель которых — защита прав пациентов, что очень актуально и для людей, страдающих БНГ. Не менее важную роль в обеспечении пациента квалифицированной медицинской помощью играет профессиональная компетентность медицинского работника, которая, в частности, должна предусматри-

вать стратегию партисипативности. Все вышесказанное позволит добиться лучших результатов лечения пациентов с БНГ, и поэтому дальнейшие работы должны идти в указанных направлениях.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.Н. Сурков — концепция работы, написание статьи, редактирование; А.А. Баранов — руководство написанием статьи, итоговое редактирование; А.Л. Аракелян — сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи; Е.Е. Бессонов — составление статьи, итоговая переработка статьи; Н.В. Журкова — концепция работы, редактирование; Д.А. Лабаш — анализ и систематизация полученных результатов; М.И. Ивардава — концепция работы, редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

353

ЛИТЕРАТУРА

1. von Gierke E. Hepato-nephromegalia glycogenica. *Beitr Path Anat.* 1929;82:497–513.
2. *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*. Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD); August 2019. Available online: <https://omim.org>. Accessed on August 30, 2023.
3. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, et al. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020; 11(2):439–446. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz092>
4. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 30–42. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208> [Surkov AN. Glycogenosis in children: modern aspects (part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012;11(2):30–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 303–317. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(4):303–317. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>
6. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):697–704. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9932-2>
7. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12(7):446–463. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
8. Labrador E, Weinstein DA. Glycogen storage disease type VI. In: *Gene Reviews [Internet]*. Adam MP, Pagon RA, Wallace SE, et al., eds. Seattle, WA: University of Washington, National Center for Biotechnology Information; 2009.
9. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab.* 2014;111(3):309–313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.008>
10. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):179–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.009>
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие*. М.: — ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezni' u detei*: Study guide. Moscow, Pediatr; 2012. 128 p. (In Russ.)]
12. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf J. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2005;87(4):284–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.10.006>
13. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi–Bickel syndrome — a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):213–227. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524024605743>
14. Сурков А.Н., Черников В.В., Силоян А.Л. Качество жизни как критерий оценки состояния здоровья детей с болезнями накопления гликогена // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 6. — С. 220–227. [Surkov AN, Chernikov VV, Silonyan AL. Quality of life as a criterion for assessing the health status of children with glycogen storage diseases. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(6):220–227. (In Russ.)]

15. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):90–94. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>
16. Himwich HE, Baker Z, Fazekas JF. Respiratory metabolism of infant brain. *Am J Physiol*. 1939;125:601–606.
17. Schwartz R, Ashmore J, Renold AE. Galactose tolerance in glycogen storage disease. *Pediatr*. 1957;19(4 Pt 1):585–595.
18. Derks TGJ, Nemeth A, Adrian K, et al. Hepatic glycogen storage diseases: toward one global collaborative network. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5(5):1–4. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409817733009>
19. Sexton AW, Marchioro TL, Waddell WR. Liver deglycogenation after portacaval transposition. *Surg Forum*. 1964;15:120–122.
20. Starzl TE, Marchioro TL, Sexton AW, et al. The effect of portacaval transposition on carbohydrate metabolism: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1965;57:687–697.
21. Riddell AG, Davies RP, Clark AD. Portacaval transposition in the treatment of glycogen storage disease. *Lancet*. 1966;2(7474):1146. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90470-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90470-3)
22. Starzl TE, Brown BI, Blanchard H, Brettschneider L. Portal diversion in glycogen storage disease. *Surgery*. 1969;65(3):504–506.
23. Folkman J, Philippart A, Tze WJ, Crigler J. Portacaval shunt for glycogen storage disease: value of prolonged intravenous hyperalimentation before surgery. *Surgery*. 1972;72(2):306–314.
24. Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA Jr, Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen storage disease. *N Engl J Med*. 1976;294(8):1125–1129. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940805>
25. Burr IM, O'Neill JA, Karzon DT, et al. Comparison of the effects of total parenteral nutrition compared to portacaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease. *J Pediatr*. 1974;85(6):792–795. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80342-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80342-2)
26. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, et al. Measurement of “true” glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*. 1977;26(11):1016–1023. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.26.11.1016>
27. Fernandes J, Leonard JV, Moses SW, et al. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr*. 1988;147(3):226–228. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00442683>
28. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP, et al. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):1–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.005>
29. Phillips A. More questions: 10 years later from glycogen storage disease patient support groups in Europe. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):102–105. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02680005>
30. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I. *JIMD Rep*. 2015;26:85–90. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2015_488
31. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med*. 1984;310(3):171–175. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198401193100306>
32. Crigler JF, Folkman JI. Glycogen storage disease: new approaches to therapy. *Ciba Found Symp*. 1978;(55):331–351. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470720363.ch17>
33. Rake J, Visser G, Labruno P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):112–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
34. Wolfsdorf JI, Plotkin RA, Laffel LM, Crigler JF Jr. Continuous glucose for treatment of patient with type I glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(6):1043–1050. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.6.1043>
35. Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(7):795–801. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005549823146>
36. Colonetti K, Bento dos Santos B, Nalin T, et al. Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214582. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214582>
37. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1: S35–S39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1000-2>
38. Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):801–823. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70103-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70103-1)
39. Weinstein DA, Koeberl DD, Wolfsdorf JI. Inborn errors of metabolism: type I glycogen storage disease. In: *National Organization of Rare Diseases Guide to Rare Disorders*. Gruson ES, ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 450–451.
40. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl. 1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818ea5>
41. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
42. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1272–1276. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26352>
43. Rousseau-Nepton I, Huot C, Laforte D, et al. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3):326–330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.003>
44. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of long-term use of extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease types 0, III, VI, and IX. *J Nutri Thera*. 2015;4(4):137–142. doi: <https://doi.org/10.6000/1929-5634.2015.04.04.5>
45. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(3):350–357. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0479-0>
46. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr*. 2015;4(3):240–248. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.07>
47. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016;45(12):e446–e450. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01>
48. Derks TGJ, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):537–543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9811-2>
49. Ontko JA, Johns ML. Evaluation of malonyl-CoA in the regulation of long-chain fatty acid oxidation in the liver. Evidence for an unidentified regulatory component of the system. *Biochem J*. 1980;192(3):959–962. doi: <https://doi.org/10.1042/bj1920959>
50. Valayannopoulos V, Bajiolle F, Arnoux JB, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with d,l-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res*. 2011;70(6):638–641. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318232154f>

51. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GP. Heart failure due to severe hypertrophic cardiomyopathy reversed by low calorie, high protein dietary adjustments in a glycogen storage disease type IIIa patient. *JIMD Rep.* 2012;5:13–16. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2011_111
52. Fernandes J, Huijing F. Branching enzyme-deficiency glycogenosis: studies in therapy. *Arch Dis Child.* 1968;43(229):347–352. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.43.229.347>
53. Leonard JV, Frances DE, Dunger DB. The dietary management of hepatic glycogen storage disease. *Proc Nutr Soc.* 1979;38(3): 321–324. doi: <https://doi.org/10.1079/pns19790055>
54. Slonim AE, Coleman RA, Moses WS. Myopathy and growth failure in debrancher enzyme deficiency: improvement with high-protein nocturnal enteral therapy. *J Pediatr.* 1984;105(6):906–911. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80075-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80075-x)
55. Okechuku GO, Shoemaker LR, Damska M, et al. Tight metabolic control plus ACE inhibitor therapy improves GSD I nephropathy. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):703–708. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0054-2>
56. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21(4):772–789. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
57. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA. Late diagnosis of Fanconi–Bickel syndrome: challenges with the diagnosis and literature review. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4(6):1–6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409816679430>
58. Minarich LA, Silverstein J. Vitamin D update: shining light on the debate. *Contemp Pediatr.* 2011;28(3):46–55.
59. Melis D, Minopoli G, Balivo F, et al. Vitamin E improves clinical outcome of patients affected by glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep.* 2016;25:39–45. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2015_461
60. Damska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(5):327–331. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12540>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [*Andrej N. Surkov*, MD, PhD]; адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2 Abrikosovsky lane, 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: surkov@gastrockb.ru, eLibrary SPIN: 4363-0200, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Aleksandr A. Baranov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru, eLibrary SPIN: 3570-1806, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Аракелян Анна Леоновна [*Anna L. Arakelyan*, MD]; e-mail: a.silonyan@mail.ru, eLibrary SPIN: 4218-7060, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

Бессонов Евгений Евгеньевич [*Evgenij E. Bessonov*, MD]; e-mail: bessonov@gastrockb.ru, eLibrary SPIN: 2463-1374, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [*Natal'ya V. Zhurkova*, MD, PhD]; e-mail: n1972z@yandex.ru, eLibrary SPIN: 4768-6310, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Лабаш Диана Ахмадовна [*Diana A. Labash*, MD]; e-mail: desyunya@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8508-5245>

Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н. [*Marika I. Ivardava*, MD, PhD]; e-mail: makussa@mail.ru, eLibrary SPIN: 4865-4688, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>