

УДК 616.36-004.1+616.36-002-097]-008-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Перекрестный синдром в гепатологии

О. А. Ярмоленко¹, Е. Г. Малаева¹, И. Л. Мамченко¹, Т. В. Алейникова¹,
Л. А. Кобрусева², И. А. Худяков², М. Н. Меньшакова², Е. И. Малащенко²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница № 3, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Аутоиммунные заболевания печени — это неоднородная группа заболеваний, при которых иммунные клетки и антитела организма направлены против собственных компонентов ткани печени. Основными заболеваниями из этой группы являются: аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит. Чаще всего встречаются классические моноварианты заболевания, но в ряде случаев наблюдаются проявления сразу двух форм из группы аутоиммунных заболеваний печени. Для описания таких состояний используется термин «перекрестный синдром» (Overlap syndrome). В статье представлен клинический случай сочетания ПБХ и АИГ — один из наиболее часто встречающихся в практике перекрестных синдромов.

Ключевые слова: *первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, клинический случай*

Вклад авторов. Ярмоленко О.А.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Малаева Е.Г.: редактирование статьи, проверка критически важного содержания; Мамченко И.Л.: анализ клинического случая, клиническое наблюдение за пациентом; Алейникова Т.В.: анализ данных статьи; Кобрусева Л.А.: описание клинического случая, клиническое наблюдение за пациентом; Худяков И.А.: анализ данных статьи, предоставление материала, обсуждение данных; Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И.: анализ данных статьи, предоставление материала, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Мамченко И.Л., Алейникова Т.В., Кобрусева Л.А., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И. Перекрестный синдром в гепатологии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):135–140. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Overlap syndrome in hepatology

Olga A. Yarmolenko¹, Ekaterina G. Malaeva¹, Inna L. Mamchenko¹,
Tetyana V. Aleynykova¹, Larisa A. Kobruseva², Ivan A. Khudyakov²,
Marina N. Menshakova², Elena I. Malaschenko²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

Abstract

Autoimmune liver disease is a heterogeneous group of diseases in which the body's immune cells and antibodies are directed against its own components of the liver tissue. The main diseases from this group are: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis. Most often there are classical monovariants of the disease, but in some cases, manifestations of two forms from the autoimmune liver disease are observed at once. The term “overlap syndrome” is used to describe such conditions. The article presents a clinical case of a combination of PBC and AIH, one of the most common overlapping syndromes in practice.

Most often there are classical monovariants of the disease, but in some cases there are manifestations of two forms of autoimmune liver diseases. Overlap syndrome is a term used to describe these conditions. This article presents a clinical case of a combination of PBC and AIH, one of the most common cross-linked syndromes in practice.

Keywords: *primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, overlap-syndrome, clinical case*

Author contributions. Yarmolenko O.A.: reviewing publications on the topic of the article, preparing of the text of the article; Malaeva E.G.: editing of the text of the article, checking critical content; Mamchenko I.L.: analysis of the clinical case, clinical observation of the patient; Aleynykova T.V.: analysis of the article data; Kobruseva L.A.: presenting the

clinical case, clinical observation of the patient; Khudyakov I.A.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data; Menshakova M.N.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data; Malashenko E.I.: analysis of the article data, providing materials for the article, discussing data.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Yarmolenko VA, Malaeva EG, Mamchenko IL, Aleinikova TV, Kobruseva LA, Khudyakov IA, Menshakova MN, Malashenko EI. Cross syndrome in hepatology. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):135–140. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17>

Введение

Первичный билиарный холангит, ранее известный как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — редкое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, поражающее преимущественно женщин, в 95 % случаев в возрасте от 30 до 65 лет. По многочисленным опубликованным данным, в мире одна из каждой 1000 женщин старше 40 лет страдает ПБХ. Заболеваемость составляет приблизительно 1–2 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность — 1,9–40,2 на 100 тыс. человек [1]. АИГ — хроническое аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, благоприятным ответом на иммуносупрессивную терапию. Преимущественно болеют женщины, распространенность составляет 16–18 случаев на 100 тыс. жителей Европы. Встречается в любом возрастном периоде, пик заболеваемости приходится на подростковый и зрелый возраст [2]. АИГ и ПБХ имеют определенные сходства и различия. У 1/4 пациентов с АИГ дебют заболевания напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. В отличие от ПБХ, при АИГ интенсивный кожный зуд не характерен. Для ПБХ в свою очередь не характерна желтуха в дебюте заболевания. Кожный зуд при ПБХ наблюдается более чем у половины пациентов, при этом он может за несколько лет предшествовать развернутой клинической картине. Часто такие пациенты длительно и безуспешно лечатся у дерматолога с диагнозом нейродермита. В финальной стадии заболевания, на фоне нарастания признаков печеночной недостаточности, зуд обычно ослабевает или полностью прекращается [3]. При анализе лабораторных показателей очевидно преобладание маркеров цитолиза при АИГ, в то время как при ПБХ отмечается рост маркеров холестаза, таких как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза [4, 5]. Патогистологическое исследование при АИГ выявляет перипортальный гепатит; при ПБХ отмечается гистологическая картина хрониче-

ского негнойного гранулематозного лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. Отличительный признак ПБХ — положительный тест на антимитохондриальные антитела (АМА) в отношении Е2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса. Выявление методом иммунофлюоресцентного анализа АМА-М2 в титре 1:40 и больше в сочетании с холестазом высокоспецифично для ПБХ. АМА-серопозитивность отмечается более чем в 90 % случаев ПБХ. Антитела к ядерным антигенам (ANA) обнаруживаются примерно у 30 % пациентов. При высоких значениях ANA нельзя исключить синдром перекреста ПБХ с АИТ (overlap-синдром) [6, 7]. Для обоих заболеваний прослеживается генетическая предрасположенность, реализуемая под влиянием факторов окружающей среды [8]. Таким образом, предположить наличие перекрестного синдрома можно на основании диагностических критериев, характеризующих заболевания АИГ и ПБХ. Своевременное выявление обоих заболеваний позволяет минимизировать риск неблагоприятных исходов [9, 10].

Случай из клинической практики

Пациентка Б., 67 лет, проходила плановое стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в сентябре 2022 г.

Из анамнеза: считает себя больной с 30 октября 2008 г., когда по возвращении из Турции, где была на отдыхе, у нее внезапно появился выраженный кожный зуд, общая слабость. Обратилась в поликлинику по месту жительства, были назначены лабораторные исследования, по результатам которых выявлен высокий уровень щелочной фосфатазы в крови (2000 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (1200 Ед/л). С подозрением на вирусный гепатит была госпитализирована в учреждение «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», после проведенного обследования вирусная этиология заболевания была исключена. В связи с сохраняющимися жалобами и изменениями лабораторных показателей с диагнозом «Хронический ге-

патит неуточненной этиологии» пациентка была направлена в гепатологический центр учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница», где ввиду трудностей диагностики 15 января 2009 г. была выполнена биопсия печени. Патогистологическое заключение по данным биопсии: хронический гепатит неустановленной этиологии, умеренной активности, 2-я стадия. Пациентке было предложено в качестве дообследования провести дуоденальное зондирование для исключения паразитарного поражения билиарного тракта. При исследовании желчи обнаружены яйца печеночной двуустки (*Fasciola hepatica*), выставлен диагноз фасциолеза, назначено лечение, после которого произошла элиминация паразита из организма. В последующие 5 лет сохранялись клинико-лабораторные признаки заболевания, многократно проходила курсы стационарного лечения, иммунологическое обследование на предмет аутоиммунных заболеваний (2010), однако диагноз не был верифицирован. В 2014 г. в связи с очередным ухудшением самочувствия направлена на лечение в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», где было рекомендовано повторно пройти панель тестов на аутоиммунное поражение печени. Результаты обследования от 25.11.2014: анти-AMA-M2 — отрицательные, анти-LKM-1 — отрицательные, анти-LC — отрицательные, анти-SLA/LP — отрицательные, пограничное повышение SS-A, резко положительные Ro-52 (антитела к рибонуклеопротеинам, часто встречающиеся при таких заболеваниях, как системная красная волчанка, ПБЦ, синдром Шегрена). Таким образом, не было обнаружено классического для ПБЦ повышения AMA, но был выявлен повышенный титр ANA. Пациентка была направлена на консультацию в Республиканский центр гастроэнтерологии (учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница», г. Минск), где был выставлен диагноз: «Хронический криптогенный гепатит, средней степени активности, с явлениями выраженного холестаза. Первичный билиарный цирроз? Синдром перекреста с аутоиммунным гепатитом? (ANA+). Гиперферритинемия. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма». Было рекомендовано продолжить начатое в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) (1250 мг в сутки), глюкокортикоидами по схеме с постепенным снижением дозы до 2 г метилпреднизолона в сутки; проведение повторного расширенного

анализа крови на скрининг аутоиммунных заболеваний печени, проведение повторной биопсии печени. Пациентка была включена в регистр редких и наследственных заболеваний печени. Данные повторной биопсии печени от 03.11.2015 г.: в микропрепарате фрагмент ткани печени с выраженным полиморфизмом ядер гепатоцитов, очаговой жировой дистрофией (менее 5 %), а также круглоклеточной инфильтрацией единственного портального тракта. Соединительнотканная прослойка, признаки холестаза, некрозы, накопление железа отсутствуют. Заключение: гистологическая картина свидетельствует о гепатите, однако из-за качества материала (один портальный тракт) нельзя высказаться в пользу той или иной нозологии. В 2015 г. при последующем осмотре в Республиканском гепатологическом центре рекомендуется постепенная отмена приема преднизолона по схеме в связи с отсутствием значимого эффекта от лечения с последующим переходом на прием азатиоприна 50 мг в сутки в сочетании с УДХК в прежней дозе. На фоне приема азатиоприна отмечается выраженная положительная динамика, снижение лабораторных показателей холестаза, отсутствие кожного зуда. В последующем пациентка ежегодно (до 2020 г.) наблюдается в Республиканском центре гастроэнтерологии, проходит плановое стационарное лечение в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»; отмечается стабилизация состояния и лабораторных показателей со стороны печени. Пациентка продолжает принимать азатиоприн (50 мг в сутки), препараты УДХК (6 капсул в сутки), препараты кальция и витамина D₃, гиполипидемическую терапию, левотироксин натрия 125 мг в сутки.

В последнем консультативном заключении Республиканского центра гастроэнтерологии, датированном 25 февраля 2020 г., по результатам динамического наблюдения пациентки выставлен диагноз: «Первичный билиарный холангит, перекрест с аутоиммунным гепатитом (AMA-, ANA+), симптоматическая стадия с легкой биохимической активностью и выраженным холестазом по лабораторным данным, резистентностью к монотерапии УДХК, резистентностью к кортикостероидам, с положительной динамикой на фоне комбинированной терапии УДХК + азатиоприн, F3 по данным эластографии печени (от 12.2018 г.). Вторичный остеопороз (Т-критерий 3,2) на фоне ПБХ, АИГ. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма».

Объективные данные на момент последней госпитализации в государственное учреждение

здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3»: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 70 в минуту. АД — 140/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул кашицеобразный, 3 раза в сутки. Диурез в норме. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты — $4,82 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 147 г/л, тромбоциты — $220 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/л$, эозинофилы — 1 %, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 66 %, лимфоциты — 25 %, моноциты — 7 %, скорость оседания эритроцитов — 21 мм/ч. Глюкоза крови — 4,0 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция мочи кислая, удельный вес мочи — 1016, белок не обнаружен, сахар не обнаружен; микроскопия осадка мочи: плоский эпителий — 1-3 клетки в поле зрения, лейкоциты — 0-1 в поле зрения. Биохимический анализ крови (БАК): аланинаминотрансфераза (АЛАТ) — 64 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСАТ) — 25 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 404 ед/л, общий билирубин — 24 мкмоль/л, прямой билирубин — 3 мкмоль/л, мочевины — 6,6 ммоль/л, холестерин — 8,3 ммоль/л, креатинин — 76 мкмоль/л, общий белок — 72,8 г/л, альфа-амилаза — 66 ЕД/л, ферритин — 536 мкг/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 421 ЕД/л. Ультразвуковое исследование печени: печень с четким, ровным контуром, косой вертикальный размер — 130 мм, краниокаудальный размер — 140 мм. Эхогенность печени повышена, структура печени однородная. Воротная вена не расширена, общий желчный проток — до 6 мм. Желчный пузырь — 70–30, обычной формы. Заключение ультразвукового исследования печени: диффузные изменения печени. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: аксиальная грыжа 1-й степени, хронический смешанный гастрит.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует наличие перекрестных заболеваний гепатобилиарной системы: ПБХ/АИГ. Первым клиническим проявлением патологии у пациентки в возрасте 53 лет был внезапно возникший выраженный кожный зуд без явлений желтухи. Клиническая картина заболевания соответствует классическому проявлению ПБХ, уровень щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы чрезвы-

чайно высок в дебюте заболевания, что также характерно для ПБХ, однако АМА, которые являются специфичным и высокочувствительным индикатором ПБХ, не определяются, т. е. ПБХ в данном случае АМА-негативный. Выявленные у пациентки антинуклеарные антитела не противоречат диагнозу ПБХ (АМА-, АНА+), однако высокие титры данного показателя говорят в пользу АИГ, кроме того, субъединица Ro52 более специфична для АИГ 1-го типа, чем для ПБХ [11, 12]. Патогистологическое описание ткани печени больше свидетельствует в пользу АИГ, однако ввиду недостаточного количества материала данные малоинформативны. Отсутствие ответа на лечение препаратами УДХК также может косвенно указывать на наличие перекрестного синдрома.

Заключение

Перекрестный синдром является достаточно распространенным в практике врача-гастроэнтеролога. Однако пока не удалось достичь консенсуса по ряду вопросов: начиная от диагностики и заканчивая терапией. Долгое время наличие такого синдрома и вовсе подвергалось сомнению. В международной классификации болезней печени до сих пор нет отдельной рубрики для кодирования перекрестного синдрома как самостоятельного диагноза. Трудности в диагностике объясняются тем, что до настоящего времени не существует стандартизованных диагностических критериев перекрестного синдрома [13]. Согласно парижским критериям, принято считать, что диагноз перекрестного синдрома ПБХ/АИГ правомочен при наличии одновременно не менее двух диагностических критериев ПБХ и не менее двух диагностических критериев АИГ. Отличительные особенности синдрома заключаются в том, что каждое из двух заболеваний может модифицировать другое, привнесит специфические черты в клиническую картину, влияет на течение, прогноз и эффективность терапии. Нужно также помнить, что перекрестный синдром ПБХ/АИГ правомочен, когда признаки обоих заболеваний появляются одновременно, а не последовательно с течением времени. Дополнительные диагностические сложности могут быть обусловлены наличием атипичного течения каждого из двух заболеваний, входящих в перекрестный синдром, нередко противоречивыми данными лабораторной диагностики и техническими сложностями при получении и интерпретации данных биопсии печени.

Список литературы / References

- Jepsen P, Gronbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis*. 2015;(33):2-12. DOI: <https://doi.org/10.1159/000440705>
- Ansgar WL. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита. *Journal of Hepatology*. 2015;(1):111-150. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-AIH-RU.pdf>
- Малаева Е.Г. Гастроэнтерология: учебное пособие для студентов субординатуры по терапии учреждения высшего образования по специальности «Лечебное дело». Минск, РБ: Новое знание; 2016. 333 с. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/malaeva-eg-2016.pdf>
Malaeva EG. Gastroenterology: a textbook for students of subordination in therapy of a higher education institution in the specialty «General Medicine». Minsk, RB: Novoe znanie; 2016. 333 p. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/malaeva-eg-2016.pdf>
- Подымова С.Д. Перекрестные синдромы в гепатологии. Экспериментальная и клиническая кардиология. 2013;(4):3-10.
Podymova SD. Overlap Syndrome in hepatology. *Clinical Gastroenterology*. 2013;(4):3-10. (in Russ.).
- Карпищенко А.И. и др. Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464>
Karpishchenko, AI., et al. Clinical laboratory diagnosis of liver and biliary tract diseases: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464>
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
Ivashkin VT. Gastroenterology. National leadership. Ed. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(10):145-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34:265-272. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383726>
- Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology*. 2016;63:644-659. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28128>
- Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HL, Invernizzi P, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2016;65:321-329. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308351>
- You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022;16(1):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10276-6>
- Granito A, Muratori P, Quarneri C, Pappas G, Cicola R, Muratori L. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12:65-74. DOI: <https://doi.org/10.1586/erm.11.82>
- Nayagam JS, Miquel R, Joshi D. Overlap Syndrome with Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *EMJ Hepatol*. 2019;7(1):95-104. DOI: <https://doi.org/10.33590/emjhepatol/10313935>

Информация об авторах / Information about the authors

Ярмоленко Ольга Альфредовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Мамченко Инна Леонидовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Алейникова Татьяна Васильевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Кобрусева Лариса Аркадиевна, заведующий отделением гастроэнтерологии, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

e-mail: gqkb3@mail.gomel.by

Olga A. Yarmolenko, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University», Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Inna L. Mamchenko, Assistant Lecturer of the Department of Internal Medicine No 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Tetyana V. Aleynykova, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-1932>

e-mail: wond-l@mail.ru

Larisa A. Kobrusева, Head of the Gastroenterology Department of Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

e-mail: gqkb3@mail.gomel.by

Худяков Иван Александрович, главный врач ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1708-6333>

Меньшакова Марина Николаевна, заместитель главного врача по медицинской части, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0963-2528>

Малащенко Елена Ивановна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-9235>

Ivan A. Khudyakov, Head Doctor of Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1708-6333>

Marina N. Menshakova, Deputy Head Doctor for Medicine of Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0963-2528>

Elena I. Malaschenko, Deputy Head Doctor for Organization and Methodology of Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-9235>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ярмоленко Ольга Альфредовна

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Olga A. Yarmolenko

e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 27.03.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023