

**UNIVERSITY
THERAPEUTIC
JOURNAL**

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т2, №4, 2020

**2020
VOLUME 2
N 4**

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2020, Volume 2, N 4

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н. **Вологодина И.В.** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский** (СПб)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician

of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

Ежеквартальное издание

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55;
e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО

СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 515. Подписано в печать 28.12.2020.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

- Д.м.н., профессор **Ю.Р. Ковалев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйберман** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)
 К.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)
Y.R. Kovalev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Y. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Fominikh, PhD (St. Petersburg)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*А. В. Лысенко, Д. С. Лысенко,
В. Н. Федорец*

Информатизация обучения, воспитания, досуга:
опасные последствия для здоровья и возможности
профилактики 5

EDITORIAL

*A. V. Lysenko, D. S. Lysenko,
V. N. Fedorets*

Informatization of learning, upbringing, leisure:
hazardous consequences for health and
possibilities of prevention 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Н. П. Гаврилова, С. С. Леденцова,
П. В. Селиверстов*

Комплексный подход к терапии акне
у девочек-подростков..... 17

ORIGINAL PAPERS

*N. P. Gavrilova, S. S. Ledentsova,
P. V. Seliverstov*

Comprehensive approach to acne treatment in
adolescent girls 17

*Д. Г. Пеньков, Е. С. Ульяничева,
А. В. Полунина*

Возможности коррекции перинатального
поражения центральной нервной системы в
условиях специализированного дома ребенка. .. 25

*D. G. Penkov, E. S. Ulyanicheva,
A. V. Polunina*

Possibilities of correction of perinatal damage to the
central nervous system in a specialized children's
home..... 25

ОБЗОРЫ

*С. Ю. Бартош-Зеленая, В. Н. Федорец,
Т. В. Найдено, О. А. Гусева*

Диагностика хронической коронарной болезни
сердца 34

REVIEWS

*S. J. Bartosh-Zelenaya, V. N. Fedorets,
T. V. Naiden, O. A. Guseva*

Diagnostics of chronic coronary
heart disease..... 34

В. М. Белова, М. Д. Шестакова

Вирус Эпштейна–Барр при заболеваниях
желудочно-кишечного тракта 53

V. M. Belova, M. D. Shestakova

Virus Epstein–Barr at a gastrointestinal
diseases 53

*О. П. Гурина, О. Н. Варламова,
Л. Ф. Мухитова*

Интерлейкин-10. Биологическая роль и
клиническое значение 66

*O. P. Gurina, O. N. Varlamova,
L. F. Mukhitova*

Interleukin-10. Biological role and clinical
significance 66

*Л. А. Сачков, А. Л. Балашов,
М. С. Трухманов*

Часто болеющие дети 75

*L. A. Sachkov, A. L. Balashov,
M. S. Trukhmanov*

Children with recurrent infections..... 75

Ф. Р. Закиров, М. Д. Шестакова

Бронхиальная астма и заболевания
желудочно-кишечного тракта у детей.
Механизмы взаимосвязи 86

F. R. Zakirov, M. D. Shestakova

Bronchial asthma and diseases of the
gastrointestinal tract in children. The mechanisms
of interconnection 86

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н. И. Бейлина, А. О. Поздняк

Клиническое наблюдение пациентки
с аллергией на глютен 98

N. I. Beylina, A. O. Pozdnyak

Clinical observation of a patient with a gluten
allergy 98

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 104

INFORMATION

Rules for authors 104

УДК 613.861+614.8.01+37.013.2+304+159.9+[37.015.3+376](082)

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ, ВОСПИТАНИЯ, ДОСУГА: ОПАСНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

© Алла Викторовна Лысенко¹, Дмитрий Сергеевич Лысенко¹,
Виктор Николаевич Федорец²

¹Академия физической культуры и спорта Южного федерального университета. 344065, Ростов-на-Дону, ул. Р. Зорге, 5

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Алла Викторовна Лысенко — д.б.н., профессор кафедры теоретических основ физического воспитания. E-mail: alysenko@sfedu.ru

РЕЗЮМЕ: В статье представлены результаты анализа современной медико-биологической и психолого-педагогической литературы о влиянии избыточного информационного потребления на здоровье человека. Рассмотрены возможные риски и опасные последствия информатизации обучения и воспитания, а также современные подходы к обеспечению информационной гигиены и информационно-психологической безопасности участников образовательной среды.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезни адаптации; информационная гигиена; информационно-психологическая безопасность; стресс-уязвимость.

INFORMATIZATION OF LEARNING, UPBRINGING, LEISURE: HAZARDOUS CONSEQUENCES FOR HEALTH AND POSSIBILITIES OF PREVENTION

© Alla V. Lysenko¹, Dmitry S. Lysenko¹, Victor N. Fedorets²

¹Academy of Physical Culture and Sports of Southern Federal University. 344065, Rostov-on-Don, R. Zorge str., 5

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Alla V. Lysenko — Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Theoretical Foundations of Physical Education. E-mail: alysenko@sfedu.ru

ABSTRACT: The article presents the results of the modern biomedical and psychological — pedagogical literature analysis on the impact of excessive information consumption on human health. Possible risks and dangerous consequences of education and upbringing informatization, as well as modern approaches to ensuring information hygiene and information and psychological safety of participants in the educational environment are considered.

KEY WORDS: adaptation diseases; information hygiene; informational and psychological security; stress vulnerability.

ВВЕДЕНИЕ

О том, что информатизация будет определять цивилизационную картину мира, говорили исследователи еще в 1963 году [16].

В наше время быстро меняющиеся производственные условия предъявляют все возрастающие требования не только к современным образовательным системам (вынужденным своевременно реагировать на исчезновение старых

и создание новых рабочих мест), но и к работникам самых разнообразных профессий, которым придется постоянно учиться и переучиваться для сохранения и повышения своей конкурентоспособности на рынке труда [5, 11], что порождает дополнительные информационные нагрузки и делает стресс постоянным спутником жизни, темп и ритм которой постоянно ускоряется.

В 20-е годы XXI века мнения ученых сошлись на том, что возрастающий с каждым днем информационный поток негативно влияет на здоровье, а информация становится одним из ведущих факторов окружающей среды, который определяет эффективность адаптации организма и скорость старения [12]. В международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) внесены такие новые патологии, индуцированные избыточным информационным потреблением [7], как компьютерный синдром, депрессии от социальных сетей, интернет-индуцированные суициды, лудомания (склонность к играм, связанным с риском), номофобия (страх остаться без мобильного телефона или далеко от него), интернетомания (болезненная зависимость от Интернета).

Признавая факт негативного влияния информатизации всех сфер жизни и деятельности современного человека, специалисты отмечают актуальность исследований, связанных с такими научными направлениями, как информационная этика, гигиена и экология [17, 19]. Особенно важным признается разработка мероприятий по оздоровлению окружающей информационной среды и по оптимизации деятельности различных возрастных и профессиональных групп населения, связанных с существенными информационными нагрузками [12, 15].

Обращается внимание на проблему изучения закономерностей влияния цифровизации на все составляющие здоровья и благополучия (физическое, психическое и социальное) как отдельного человека, так и общества в целом, поскольку растущее информационное давление становится не только лимитирующим фактором работоспособности, но и продолжительности и качества жизни [7, 12]. При этом многие специалисты подчеркивают недостаточную разработанность современных приборов и оборудования для диагностики по методике «доза–эффект» [7, 22].

В первой половине 2020 года сильно обострились на фоне мероприятий по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекцией противоречия между информационным

контентом (изначально имевшим просветительские цели и задуманным как профилактическое мероприятие против панических настроений в народных массах) и его во многом противоположными последствиями в виде инфопандемии с вирусобоей, карантинемией и мизофобией (стремлением избежать прикосновения к окружающим предметам вследствие страха заражения и/или загрязнения) [6, 7, 14].

Особый интерес вызывает изучение опасных последствий и возможностей профилактики информатизации обучения и воспитания в контексте нацпроекта «Образование-2030». Еще до вынужденного резкого повсеместного перехода на дистанционную форму обучения весной 2020 года из-за мероприятий по противодействию распространения новой коронавирусной инфекции система обучения и воспитания столкнулась с новыми вызовами и задачами.

Для сохранения здоровья в условиях формирования цифровой образовательной среды и перехода на электронные учебники жизненно необходимым становится формирование новых ценностных ориентиров, связанных с оценкой феномена клипового мышления, разработкой предельно допустимых ограничений по интенсификации мозг-компьютерных интерфейсов, качеству и объему информации для разных категорий обучающихся, предельно допустимых уровней сигналов-носителей информации и т.д. В этой связи особое значение приобретает обеспечение информационной гигиены [4, 7, 15], поскольку вступление человечества в эпоху четвертой технологической революции способствовало превращению информации в фактор с двойным (положительным и отрицательным) значением: это и основной фактор производства, и мощный источник опасности [11, 12].

РАЗНОВИДНОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНФОРМАЦИИ НА ЗДОРОВЬЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Известно, что более 80% получаемой человеком информации — это текст, речь, видео [2]. Поиск, обработка и практическое использование информации, заключенной в тексте или в речи, может как положительно, так и отрицательно влиять на здоровье и даже безопасность человека [26], создавая новые все усиливающиеся угрозы индивидуальному, групповому и общественному сознанию в контексте информационно-психологической безопасности [1].

Специалисты отмечают важность «чистоты речи» и вред «мусорных» и искажающих смысл слов и фраз, а также сильнейшее влия-

ние на психоэмоциональное состояние того или иного вида вербальной экспрессии. В связи с этим в последние годы растет интерес к такому направлению как «лингвистическая гигиена» [20, 26], отражающему профилактическую направленность вербальных подходов воздействия на психофизическую сферу человека, постоянно подвергающуюся различным информационным нагрузкам. Особенно выражено такое влияние в последнее десятилетие, когда наблюдается глобальная информатизация и компьютеризация общества [19] и неоправданно раннее знакомство детей с электронными гаджетами [3], которые взрослые используют для утешения, отвлечения и развития детей, а также как удобный способ освободить родительское время и силы для работы и личной жизни.

Замещение и подмена человеческого способа коммуникации электронным суррогатом представляют существенную опасность, так как нарушают нормальный код и алгоритм психического, социального, культурного и духовного развития детей [17, 23]. В норме знакомство ребенка с миром происходит через действие: сначала вижу башню из кубиков (зрительный стимул) — потом ломаю ее (действие) — следующий звуковой сигнал при падении башни стимулирует ребенка к последующим действиям (построить еще что-нибудь, посмотреть из чего сделаны кубики или почему был такой звук) [8]. Во время активных действий все органы чувств (и мозговые структуры, за них отвечающие) задействованы одновременно, а при постоянном использовании гаджетов в мозговой деятельности превалирует зрительный и когнитивный компонент в ущерб кинестетическому (разобрать игрушку своими руками) при снижении общей двигательной активности.

Показано, что в результате систематической замены «человеческого способа» коммуникации на электронные суррогаты [3, 18] родителям и педагогам юных граждан цифровой эпохи («поколения Z», самореализующегося в виртуальном мире) все сложнее становится влиять на их поведение, а также на психическое, речевое, эмоциональное, коммуникативное, социальное и духовное развитие [16, 19]. В конечном итоге такое положение вещей способствует дезадаптации, ухудшению здоровья нации и повышению числа людей самого разного возраста с расстройствами аутистического спектра [24]. Отмечается неуклонный рост частоты пограничных личностных расстройств, неврозов и различных форм девиантного / самоповре-

ждающего / суицидального и агрессивного поведения [3, 22, 23, 25]. Следовательно, при вступлении человечества в «цифровую эпоху» массовое внедрение киберфизических систем (нанотехнологии, биотехнологии, квантовые компьютеры, искусственный интеллект, система Big Data, интернет вещей, беспилотный транспорт, 3D-печать не только различных товаров, но даже органов из стволовых клеток) в производство и обслуживание человеческих потребностей кроме очевидных выгод таит в себе множество рисков и скрытых угроз с мало предсказуемыми последствиями, особенно для системы образования и воспитания [1, 3, 7, 11].

Неподготовленность современной системы образования к новым вызовам эпохи глобальной информатизации проявляется в недостаточной компетентности педагогов в следующих вопросах [21]:

- информированности об изменениях поведения и развития (в том числе замедлении физического и психоречевого развития — децелерации) детей и подростков под влиянием интернет-коммуникаций и интернет-контента;
- владении технологиями по формированию критического мышления учащихся в целях обеспечения их информационно-психологической безопасности;
- знании последствий трансформации эмоциональной сферы подростка, проводящего довольно много времени в социальных сетях и виртуальном пространстве;
- владении технологиями обеспечения лингвистической гигиены с целью профилактики развития депрессии и различных отрицательных форм девиантного, агрессивного и суицидального поведения.

Важным аспектом адаптации к реалиям нынешней эпохи глобальной информатизации является особый тип мышления и сознания, обозначенный как клиповое. При «клиповом мышлении» окружающий мир превращается в последовательность разрозненных, мало связанных друг с другом фактов. Человек с течением времени привыкает к тому, что они постоянно сменяют друг друга и начинает требовать новых [13]. Многие исследователи к положительным проявлениям формирования клипового мышления относят [11, 13]:

- повседневное использование новых информационных технологий позволяет мозгу обрабатывать растущие объемы информации и быстро реагировать на зрительные образы;

- растет способность к многозадачности (одновременное выполнение множества дел, таких как редактирование текста или изображений, общение в чате, прослушивание музыки и т.д.) и, как результат, — возрастает скорость переключения между фрагментами поступающей информации;
- возрастает способность к сортировке информации, выделению главного, фильтрации лишнего — клиповое мышление является адаптивным ответом на все возрастающее воздействие хаотичной, разнородной, избыточной, ненужной информации, забивающей каналы восприятия (своеобразный защитный механизм от информационно-психологических перегрузок).

Необходимо отметить, что негативных последствий описано больше (рис. 1) и их серьезность привлекает весьма пристальное внимание исследователей [13].

Существует подтвержденное во многих экспериментальных работах мнение, что отрицательные последствия формирования клипового мышления в конечном итоге снижают способность детей и молодежи к критическому мышлению [1, 10]. Незрелость критического мышления существенно уменьшает степень информационно-психологической безопасности и делает актуальным внедрение в образовательный процесс соответствующих профилактических и корректирующих технологий [1]. Среди негативных эффектов длительного использования интернет-коммуникаций и интернет-контента отмечают следующие [1, 9, 19, 21]:

- у обучающихся происходит формирование склонности отыскивать готовые решения в сети Интернет вместо самостоятельного решения учебной задачи;
- при изучении новой информации происходит быстрая потеря интереса,
- некритическое принятие в качестве безусловно авторитетных интернет-источников информации;
- формирование привычки к «полевому», ситуативному мышлению в противовес самостоятельному и критичному;
- формирование склонности принимать в качестве референтной группы участников виртуального общения и повышение зависимости самооценки от мнений этой группы;
- развитие уязвимости к социальному давлению со стороны виртуальной группы или виртуального авторитета;
- эмоциональные реакции могут становиться гипертрофированными и менее контролируемыми;

- сдвигаются рамки допустимых и недопустимых в общении с окружающими поведенческих реакций в спектр агрессивных и/или депрессивных проявлений;
- возрастает склонность к нарциссическому поведению, либо тревожно-избегающему или рискованному;
- возрастает психологическая дистанция между детьми и родителями;
- контроль за ребенком и возможности позитивного влияния со стороны родителей понижаются, поскольку возникает дополнительный источник психологического и педагогического влияния на ребенка в виде социальных сетей и неконтролируемых родителями интернет-источников социальных стереотипов;
- увеличение психологической дистанции с родителями вызывается возможностью «ухода» в виртуальное пространство, недоступное взрослым без желания самого ребенка (отмечается даже положительная корреляция между длительностью использования ребенком Интернета и семейными конфликтами).

Таким образом, влияние информации на здоровье и безопасность личности осуществляется через разум, чувства и эмоции с использованием трех основных способов [19], характеристика которых представлена нами на рисунке 2, а разновидности негативного влияния информации на физическое, психическое и социальное здоровье детей и молодежи [3, 7] представлены нами в систематизированном виде на рисунке 3.

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ И ВОСПИТАНИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ И ОПАСНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ШКОЛЬНИКОВ И ПЕДАГОГОВ

Анализ научной литературы свидетельствует о значительных изменениях психофизиологических характеристик организма человека (а детей и подростков особенно), проводящего много времени в социальных сетях и виртуальном пространстве [3, 4, 9, 25], вне зависимости от социальной и национальной принадлежности и материального достатка. Многие представители современного интернет-поколения по сравнению со сверстниками конца 2000-х годов:

- не готовы к взрослой жизни, отстают в психическом развитии, психологически более уязвимы, менее инициативны, в том числе и в сфере трудовой занятости и самостоятельного заработка;

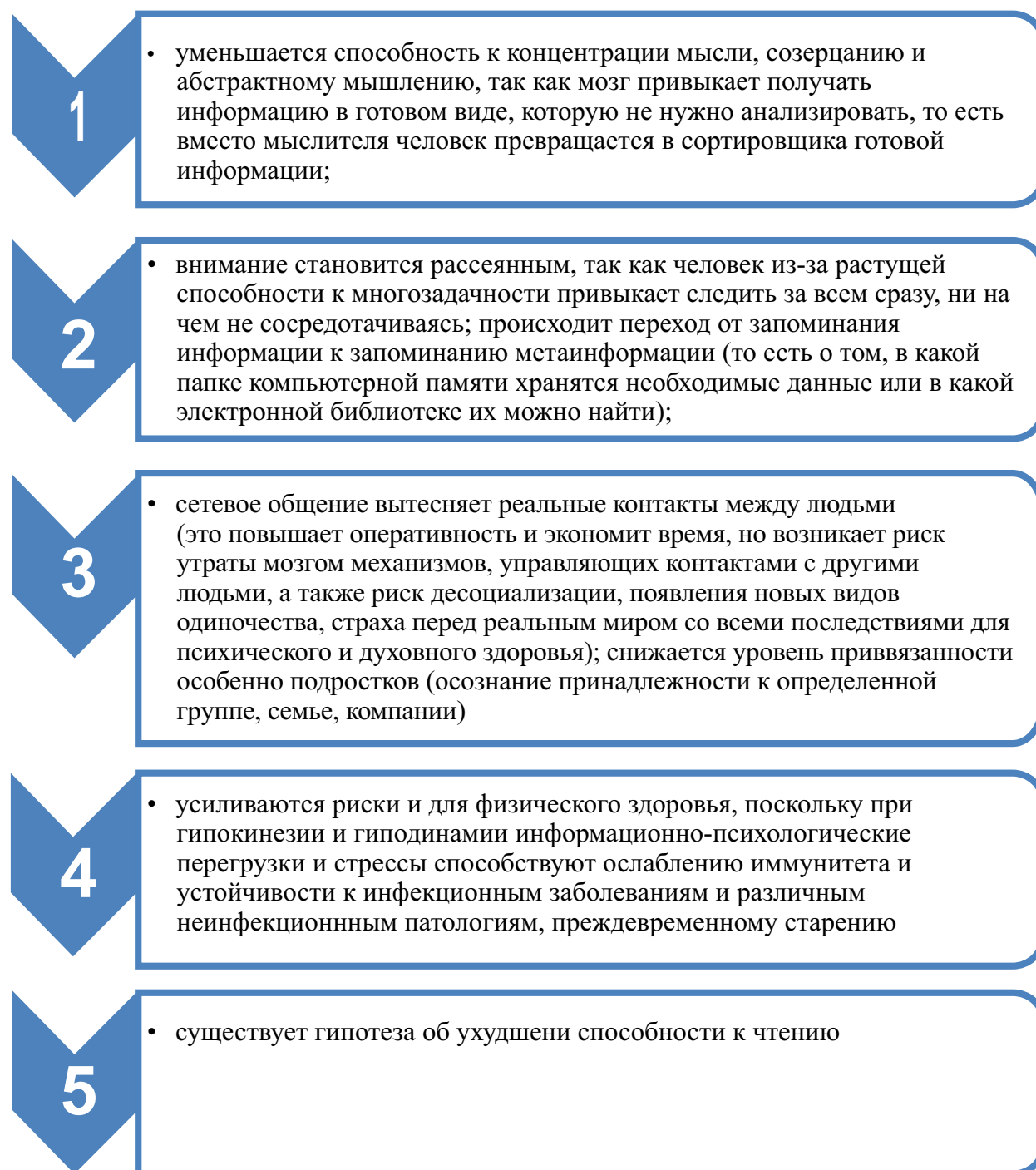


Рис. 1. Основные отрицательные последствия формирования клипового мышления в условиях информатизации обучения и воспитания

- уровень распространения депрессии резко возрос и нарастает (чем больше времени дети и подростки проводят за смартфоном, тем больше они чувствуют себя несчастными и подавленными);
- меньше выходят из дома, меньше участвуют в непосредственном общении (дети и подростки «поколения Z» во время общения лицом к лицу чаще смотрят на экран смартфона и не смотрят собеседнику в глаза);
- проявляют значительно меньший интерес к сексу, романтическим знакомствам и общению;
- располагают большим количеством свободного времени, но проводят его лежа на кровати и просматривая свой смартфон;
- дистанцированы от своей семьи и замкнуты;
- риск суицида у детей и подростков, которые проводят более трех часов за элек-

Феномен «дефицита от изобилия» — из огромного объема информации намеренно убирают причинно-следственные связи, в результате чего человек перестает информацию воспринимать. Опасность — делая вывод, что ничему нельзя верить, человек оказывается в своеобразном информационном вакууме

Театральность в подаче информации основана на тяге человека к развлечениям, сенсациям, массовым зрелищам, в результате чего подача даже обыденной повседневной информации приобретает характер шоу, феерического действия. Опасность — отсутствие в реальной жизни фейерверка эмоций и страстей может вести к депрессии и суициду.

Визуализация — зрительная коммуникация становится основой человеческого общения, вытесняя другие способы передачи информации. Опасность — человек утрачивает способность мыслить образно, творчески, за него образы создают другие, имея возможность управлять сознанием получателя (манипулировать)

Рис. 2. Способы влияния информации на здоровье и безопасность жизнедеятельности

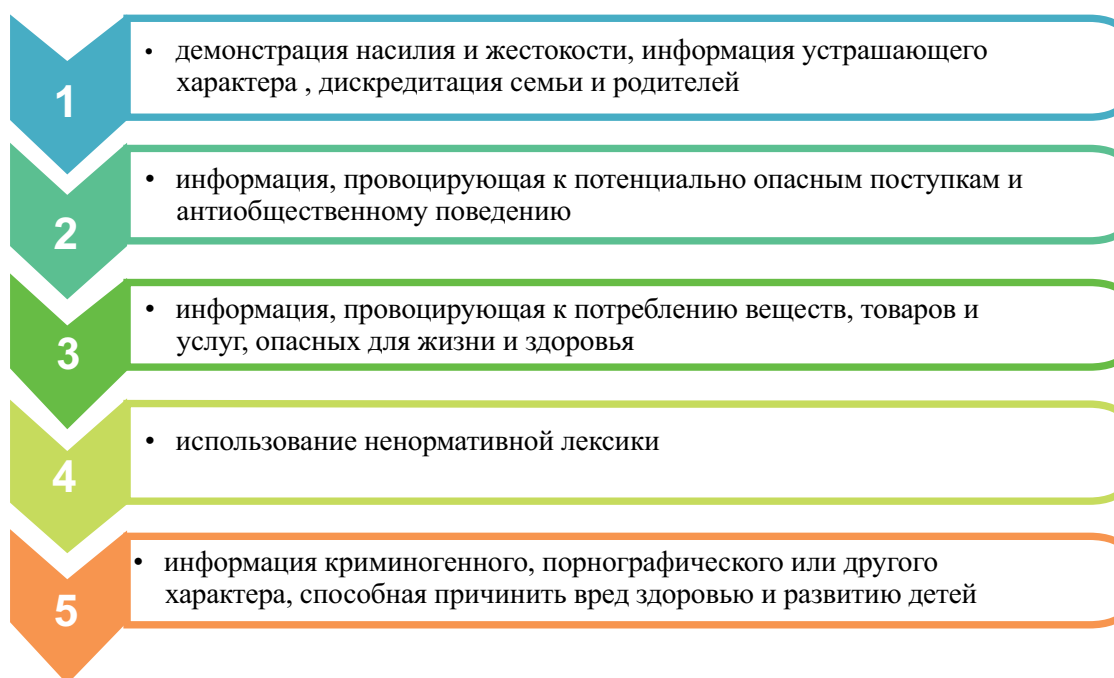


Рис. 3. Разновидности информации, негативно влияющей на физическое, психическое и социальное здоровье детей и молодежи

тронными устройствами, возрастает на 35% [27] (эта тенденция особенно распространена среди девушек 12–14 лет; в отличие от мальчиков, которые выносят свои конфликты из сети Интернет в реальность и прибегают к физическому насилию, девочки преимущественно занимаются интернет-травлей своих ровесниц);

- дети, использующие смартфон, страдают хроническим недосыпанием, в среднем

они спят на два часа меньше физиологически необходимой нормы (8–9 часов). Анализ литературных данных показывает, что часть самоубийств является результатом посещения про-суицидальных сайтов [21, 25]:

- на них может поддерживаться идея свободы совершить самоубийство для всех или делаться акцент на возможности «достойной смерти» для людей, от-

чаявшихся и страдающих в одиночестве;

- также может происходить трансформация обдумывания суицида из одиночного выбора в коллективный опыт, который начинает восприниматься как нормальное поведение при поддержке сообщества, поощряющего суицидальное поведение (групповые самоубийства, самоубийства «в прямом эфире», где происходит трансляция смерти в качестве зрелища).

Импульсивное поведение онлайн расценивают как «проблемное использование Интернета» (классифицируется как расстройство контроля над побуждениями). Интернет-ресурсы могут выступать в качестве генерального фактора суицидального поведения у детей и подростков (часто из очень благополучных семей), когда суицидальное поведение массово освещается средствами информации и героизируется [21, 22].

Анализ литературных источников [15, 19, 22] позволил нам систематизировать риски и опасные последствия информатизации обучения и воспитания для школьников и преподавателей (рис. 4). При этом главным фактором, индуцирующим эти опасные последствия по единодушному мнению различных специалистов является переизбыток информации [9, 11, 17], рискованный характер инновационно-оптимизационных преобразований в системе образования и воспитания и, как итог, — формирование цифровой личности.

Весьма интересной и полезной является предлагаемая многими авторами классификация интернет-рисков [9, 19]: контентные (содержат незаконную или вредную для здоровья и безопасности информацию), коммуникационные риски (риски межличностных отношений типа кибербуллинга, рекрутинга в опасные сообщества и т.п.), потребительские риски (платные подписки, опасный онлайн-шопинг с хищением денег и т.п.), технические риски (вредоносные программы и пр.), интернет-зависимость.

Таким образом, переход к цифровой педагогике требует поиска новых подходов к минимизации опасных последствий такой модернизации образования и воспитания.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ГИГИЕНЫ И ИНФОРМАЦИОННО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ УЧАСТНИКОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

В литературе имеется описание большого количества подходов к профилактике опасных последствий интернет-угроз [9, 26].

Большое внимание уделяют различным технологиям развития критического мышления в самых разнообразных возрастных группах, причем некоторые методики одновременно способствуют и воспитанию эмоциональной отзывчивости, что особенно важно для современных прагматичных детей и подростков [1, 3, 5, 10]. Защитная функция критического мышления становится особенно актуальной в наше время, когда на фоне девальвации нравственных ценностей происходит манипулирование информацией (сокрытие, искажение, дезинформация). На просторах Интернета существует огромное количество фейков (недостоверной информации), и очень важно научиться распознать ложь и не поддаваться на манипуляции.

Часть методик по формированию критического мышления направлена на развитие способности к обнаружению в текстах (читаемых или прослушиваемых) «следов» негативных информационно-психологических воздействий по следующей схеме [1]:

- выявление «угрозного»¹ свойства текста (зависит от того, насколько совершенно владеет субъект языком и логикой, правилами и приемами определения значений слов и их сочетаний, от наработанного когнитивно-информационного базиса и жизненного опыта);
- классификация угроз информационно-психологической безопасности личности по способу воздействия (внушение, манипуляция, убеждение и т.д.), по предмету воздействия (конституционные права, конституционные свободы, общность группы, нравственные ценности, честь и достоинство личности), по цели воздействия (подчинение индивида или социума, дезорганизация функционирования индивида или социума, уничтожение), по уровню контактности (непосредственные, опосредованные), по средствам воздействия (виртуальные, информационные, нейролингвистические, СМИ и др.), по форме проявления (нарушение адекватности, нарушение доступности, нарушение конфиденциальности, нарушение

¹ «Угрозное» свойство — характеристика текстовой информации, выявляемая в процессе критического мышления индивидуума, при обнаружении угроз негативных информационно-психологических воздействий [1].

У *детей раннего возраста* переориентация мозговой деятельности в сторону зрительного и когнитивного восприятия на фоне гипокинезии, отсутствия кинестетических элементов познания и информационной зависимости. Опасность — нарушение естественного алгоритма психического, социального, культурного и духовного развития.

У *подростков* постоянное пребывание в сети ведет к формированию искаженного восприятия мира (как бы по правилам компьютерной игры), инфантилизации

У *учащихся и педагогов* — снижение работоспособности, эмоциональное выгорание, падение стремления к саморазвитию и познавательной деятельности вследствие перевозбуждения ЦНС с последующим развитием торможения

Общие физиологические последствия изменения в ориентировочном рефлексе, сдвиг гормонального фона, кожно-гальванических характеристиках, ЧСС

Когнитивные (изменения знаний, мышления) и установочные (изменения установок, отношений, ценностных ориентаций) последствия, в результате изменяется мировоззрение, восприятие мира и его интерпретация

Поведенческие последствия — пропаганда насилия, бездуховности, низкого культурного уровня приводит к копированию рекламируемых поведенческих паттернов (убийства школьниками своих сверстников и учителей)

Системные последствия превращени учителя, педагога в интернет-наставника и интернет-модератора; превращение интернета из технологии в среду обитания, которая влияет на развитие и социализацию; интернет становится киберпротезом — запоминается не информация, а то, как до нее добраться.
Формируется цифровая личность

Рис. 4. Риски и опасные последствия информатизации обучения и воспитания для школьников и преподавателей

ние полноты, избыточность информации, нарушение актуальности) и др.;

- изоляция «угрозного» свойства от других свойств текста и развитие способности к адекватному реагированию на «угрозную» сущность текста.

В обнаружении «угрозных» свойств текстов существенное значение имеет уровень сформированности общекультурных компетенций, который непосредственно влияет на развитие способности мыслить критически. Кроме того, интересным вариантом обес-

печения информационной гигиены и информационно-психологической безопасности участников образовательной среды является лингвистический подход. Лингвистические подходы широко применяются в педагогике, медицине, психологии и других областях [5, 26]. Так, некоторые авторы используют художественный текст (слова и смысловое содержание) в качестве активирующе-провоцирующего средства для установления различных психологических особенностей личности, а также для оценки степени социально-психоло-

гической адаптации [18, 19, 20]. Специальным образом скомпонованные фразы — «аффирмации» — широко используются в структуре психотерапевтических и иных мотивационных техник для коррекции эмоционально-невротических расстройств, стрессов, нарушений сна и повышения работоспособности. Подобные «аффирмации» в русском языке известны испокон веков под названием пословиц и поговорок (простые практические правила, придуманные предками для того, чтобы облегчать жизнь).

Существует гипотеза (и ее экспериментальные подтверждения) мгновенного влияния эмоционально-ориентированного вербального послания на психоэмоциональное и физическое состояние [10, 20, 25]. Например, описано использование лингвистических технологий и элементов нейролингвистического программирования в воспитании эмоциональной отзывчивости у младших школьников [10], в результате чего у детей формируется опыт эмоциональных переживаний по поводу Другого (социального, природного объекта или явления) для изменения себя к лучшему во благо Другого и появляется интерес к переживаниям Других (одноклассников, учителя, растения, животного, антропоморфизированного объекта). Прием антропоморфизации (одушевления) довольно существенно помогает в установлении раппорта во время различных форм общения и

состоит в наделении человеческими свойствами предметов и явлений неживой природы, небесных тел, животных, мифических существ, приписывании им способности действовать, жить и умирать, испытывать переживания и т.д. Использование лингвистических технологий и элементов нейролингвистического программирования способствует развитию самодисциплины, избавлению от раздражения и неприятных переживаний, пониманию причин и сущности событий, явлений и процессов, происходящих между людьми, между человеком и природой, что в конечном итоге будет способствовать профилактике различных форм девиантного / самоповреждающего / агрессивного и суицидального поведения путем воспитания у подростков позитивного взгляда на все аспекты жизни [10, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая современные подходы к сохранению здоровья и обеспечения безопасности участников образовательной среды в условиях информатизации обучения и воспитания, можно отметить вывод большинства исследователей о том, что поиск эффективных методик должен учитывать основные моменты, схематично представленные на рисунке 5. Исходя из результатов аналитического обзора научной литературы, исследователям необ-

Реальная оценка времени вовлечения участников образовательной среды в использование средств информатизации — решающий фактор обеспечения информационной гигиены

Если в доцифровую эпоху обучения и воспитания основной причиной тревожности представителей поколения Y (рожденные в 1983–2002 г.г.) были неблагоприятные для ребенка семейные отношения, то для представителей поколения Z (рожденные в 2003–2023 г.г.) — *повышенный агрессивный фон и немотивированные страхи* вне дома

Подавляющая часть представителей поколения Z хуже адаптируется к физическим нагрузкам, умственная работоспособность дошкольников и школьников в условиях информатизации обучения и воспитания характеризуется достоверным увеличением почти в 2 раза скорости переработки информации и повышением количества ошибок почти в 8 раз по сравнению с показателями у их сверстников поколения Y

Рис. 5. Факты, которые необходимо учитывать при поиске (разработке) более эффективных методик профилактики опасных последствий информатизации обучения и воспитания

ходимо уделять пристальное внимание гигиенической оценке уровня информатизации учебно-воспитательного процесса и исследованию у школьников уровня агрессивности и враждебности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова Л.В. Деятельность по формированию критического мышления студентов вуза в целях обеспечения их информационно-психологической безопасности. Вестник ЮУр государственного университета. 2008; 29: 100–4.
2. Болдырев Н.Н. Антропоцентрическая сущность языка в его функциях, единицах и категориях. Вопросы когнитивной лингвистики. 2015; 42(1): 5–12.
3. Большаков А.М., Крутько В.Н., Кутепов Е.Н. Информационные нагрузки как новый актуальный раздел гигиены детей и подростков. Гигиена и санитария. 2016; 95(2): 172–7.
4. Верш В.А., Алонцева А.А. Анализ агрессивности у интернет-зависимых подростков. Наука через призму времени. 2019; 2(23): 107–9.
5. Гальцова Н.П. Управление образовательными ресурсами с позиций нейролингвистического программирования. Информация и образование: границы коммуникаций. 2012; 4 (12): 178–81.
6. Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020; 2: 32–8.
7. Еремин А.Л. Информационная гигиена: современные подходы к гигиенической оценке контента и физических сигналов носителей информации. Гигиена и санитария. 2020; 4: 351–5.
8. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология. Психологическая педиатрия. Сер. Современный учебник. СПб.; 2004.
9. Карпачева Л.И., Гун Г.Е. Современные риски образовательной системы. В кн.: Материалы XV региональной научно-практической конференции «Здоровье и образование». СПб.; 2018: 34–49.
10. Курносоева С.А. Технология воспитания эмоциональной отзывчивости у младших школьников. Мир науки, культуры и образования. 2012; 1(32): 194–6.
11. Лысенко А.В. Четвертая технологическая революция: риски и научные прорывы в области здоровья, долголетия и безопасности жизнедеятельности. Труды Ростовского государственного университета путей сообщения. 2017; 3(40): 9–11.
12. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А. Работоспособность пожилых преподавателей вуза при сочетанном влиянии дыхательных упражнений и пептидного биорегулятора «кортексин». Успехи геронтологии. 2020; 2(33): 307–12.
13. Лысенко А.В., Степанова Т.А., Лушпаева О.А., Лысенко Д.С., Таютина Т.В., Недоруба Е.А. Потенциал массового спорта в сохранении здоровья в условиях формирования у молодежи клипового мышления. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1–2: 297.
14. Любков Е.Б., Зотов П.Б., Положий БС. Пандемии и суицид: идеальный шторм и момент истины. Суицидология. 2020; 1(11): 3–38.
15. Максимова Е.А., Молодцова И.А., Бердник М.В. Информационная гигиена как фактор предотвращения последствий Z-цифровизации. Вестник УРФО. Безопасность в информационной среде. 2018; 3(29): 67–73.
16. Милованова Н.Г., Пчелинцева И.Г. О воспитании в открытом информационном пространстве, или решая задачи стратегии воспитания на период до 2025 года. Успехи современной науки. 2016; 2: 108–12.
17. Ненахов И.Г., Якимова И.А. Информационная гигиена детей и подростков. Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2019; 78: 41–6.
18. Пушкарёв Ю.И. Исследование социально-психологической адаптированности и адаптационных ресурсов личности с помощью проективного аспекта художественного текста. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2014; 6(21): 269–74.
19. Радченко Л.Е. Влияние информации на нравственное, психическое здоровье и воспитание подрастающего поколения. Материалы Афанасьевских чтений. 2016; 1(14): 215–23.
20. Сергиенко Н.А., Вдовиченко Л.В. Проблемы лингвистической безопасности речевой коммуникации (на материале лингвистических исследований научно-образовательного лингвистического центра СУРГУ). Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2016; 26(2): 21–6.
21. Стародубова И.А., Леонович Д.Г., Браш Н.Г. Аддитивное суицидальное поведение подростков. Амурский медицинский журнал. 2016; 2(14): 83–6.
22. Степаненко А.В. Агрессия подростков как социально-психологическая проблема современного общества. Символ науки. 2020; 6: 141–2.
23. Титова В.В., Катков А.Л., Чугунов Д.Н. Интернет-зависимость: причины и механизмы формирования, диагностика, подходы к лечению и профилактике. Педиатр. 2014; 5(4): 132–9. DOI: 10.17816/PED54132–139
24. Федотчев А.И., Дворникова В.В., Великова С.Д., Земляная А.А. Современные технологии в познании механизмов, диагностике и лечении расстройств аутистического спектра (обзор). Современные технологии в медицине. 2019; 1: 31–30.

25. Хрупова А.Н., Шульга Т.И. Представления студентов о самоповреждающем поведении. Вестник МГОУ. Серия: Психологические науки. 2016; 4: 101–13.
26. Шангин А.Б. Языковая гигиена как направление профилактики психоэмоционально-поведенческих реакций на стрессовые ситуации у студентов вуза. В кн. Материалы XV региональной научно-практической конференции «Здоровье и образование». СПб.; 2018: 120–8.
27. Twenge J.M., Joiner T.E., Rogers M.L., Martin G.N. Increases in Depressive Symptoms, Suicide-Related Outcomes, and Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time. *Clinical Psychological Science*. 2018; 6(1): 3–17.

REFERENCES

1. Astahova L.V. Dejatel'nost' po formirovaniyu kriticheskogo myshleniya studentov vuza v celjah obespecheniya ih informacionno-psihologicheskoy bezopasnosti. [Activities for the formation of university students critical thinking in order to ensure their information and psychological safety]. *Vestnik JuUr gosudarstvennogo universiteta*. 2008; 29: 100–4. (In Russian).
2. Boldyrev N.N. Antropocentricheskaja sushhnost' jazyka v ego funkciyah, edinicah i kategorijah. [Anthropocentric essence of language in its functions, units and categories]. *Voprosy kognitivnoj lingvistiki*. 2015; 42(1): 5–12. (In Russian).
3. Bol'shakov A.M., Krut'ko V.N., Kutepov E.N. Informacionnye nagruzki kak novyj aktual'nyj razdel gigeny detej i podrostkov. [Information loads as a new topical section of hygiene for children and adolescents]. *Gigiena i sanitarija*. 2016; 95(2): 172–7. (In Russian).
4. Versh V.A., Alonceva A.A. Analiz agressivnosti u internet-zavisimyh podrostkov. [Analysis of aggressiveness in Internet addicted teenagers]. *Nauka cherez prizmu vremeni*. 2019; 2(23): 107–9. (In Russian).
5. Gal'cova N.P. Upravlenie obrazovatel'nymi resursami s pozicij nejro-lingvisticheskogo programmirovaniya. [Management of educational resources from the standpoint of neuro-linguistic programming]. *Informacija i obrazovanie: granicy kommunikacij*. 2012; 4(12): 178–81. (In Russian).
6. Golubeva N.V., Ivanov D.V., Troickij M.S. Panicheskie rasstrojstva vo vnutrisemejnyh otnoshenijah, kak posledstviya vozdeystviya koronavirusnoj infekcii (obzor literatury). [Panic disorder in family relationships as a consequence of exposure to coronavirus infection]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2020; 2: 32–8. (In Russian).
7. Eremin A.L. Informacionnaja gigiena: sovremennye podhody k gigenicheskoj ocenke kontenta i fizicheskikh signalov nositelej informacii. [Information hygiene: modern approaches to the hygienic assessment of content and physical signals of information carriers]. *Gigiena i sanitarija*. 2020; 4: 351–5. (In Russian).
8. Isaev D.N. Detskaya medicinskaya psihologiya. Psihologicheskaja pediatrija [Children's medical psychology]. Ser. *Sovremennyyj uchebnik*. Sankt-Peterburg; 2004. (In Russian).
9. Karpacheva L.I., Gun G.E. Sovremennye riski obrazovatel'noj sistemy. [Modern risks of the educational system]. V kn.: *Materialy XV regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii «Zdorov'e i obrazovanie»*. Sankt-Peterburg; 2018: 34–49. (In Russian).
10. Kurnosova S.A. Tehnologija vospitanija jemocional'noj otzyvchivosti u mladshih shkol'nikov. [Technology of upbringing emotional responsiveness in younger schoolchildren]. *Mir nauki, kul'tury i obrazovaniya*. 2012; 1(32): 194–6. (In Russian).
11. Lysenko A.V. Chetvertaja tehnologicheskaja revoljucija: riski i nauchnye proryvy v oblasti zdorov'ja, dolgoletija i bezopasnosti zhiznedateljnosti. [The fourth technological revolution: risks and scientific breakthroughs in the field of health, longevity and life safety]. *Trudy Rostovskogo gosudarstvennogo universiteta putej soobshhenija*. 2017; 3(40): 9–11. (In Russian).
12. Lysenko A.V., Lysenko D.S., Bujnov L.G., Sorokina L.A. Rabotosposobnost' pozhiyh prepodavatelej vuza pri sochetannom vlijanii dyhatel'nyh uprazhnenij i peptidnogo bioregulyatora «korteksin». [Efficiency of elderly university teachers with the combined effect of breathing exercises and the peptide bioregulator “Cortexin”]. *Uspehi gerontologii*. 2020; 2(33): 307–12. (In Russian).
13. Lysenko A.V., Stepanova T.A., Lushpaeva O.A., Lysenko D.S., Tajutina T.V., Nedoruba E.A. Potencial massovogo sporta v sohranении zdorov'ja v uslovijah formirovaniya u molodezhi klipovogo myshleniya. [The potential of mass sports in maintaining health in the conditions of forming alip thinking among young people]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1–2: 297. (In Russian).
14. Ljubov E.B., Zotov P.B., Polozhij B.S. Pandemii i suicid: ideal'nyj shtorm i moment istiny. [Pandemics and Suicide: the perfect storm and the moment of truth]. *Suicidologija*. 2020; 1(11): 3–38. (In Russian).
15. Maksimova E.A., Molodcova I.A., Berdnik M.V. Informacionnaja gigiena kak faktor predotvrashhenija posledstvij Z-cifrovizacii. [Information hygiene as a factor in preventing the consequences of Z-digitalization]. *Vestnik URFO. Bezopasnost' v informacionnoj srede*. 2018; 3(29): 67–73. (In Russian).
16. Milovanova N.G., Pchelinceva I.G. O vospitanii v otkrytom informacionnom prostranstve ili, reshaja zadachi strategii vospitanija na period do 2025 goda. [On education in an open information space or, solving the problems of the education strategy for the period up to 2025]. *Uspehi sovremennoj nauki*. 2016; 2: 108–12. (In Russian).

17. Nenahov I.G., Jakimova I.A. Informacionnaja gigiena detej i podrostkov. [Information hygiene of children and adolescents]. Nauchno-meditsinskij vestnik central'nogo chernozem'ja. 2019; 78: 41–6. (In Russian).
18. Pushkarjov Ju.I. Issledovanie social'no-psihologicheskoy adaptirovannosti i adaptacionnyh resursov lichnosti s pomoshh'ju proektivnogo aspekta hudozhestvennogo teksta. [The study of the socio — psychological adaptation and adaptive resources of the individual using the projective aspect of the literary text]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 6(21): 269–74. (In Russian).
19. Radchenko L.E. Vlijanie informacii na nrvastvennoe, psihicheskoe zdorov'e i vospitanie podrastajushhego pokolenija. [Influence of information on moral, mental health and education of the younger generation]. Materialy Afanas'evskih chtenij. 2016; 1(14): 215–23. (In Russian).
20. Sergienko N.A., Vdovichenko L.V. Problemy lingvisticheskoy bezopasnosti rechevoj kommunikacii (na materiale lingvisticheskikh issledovanij nauchno — obrazovatel'nogo lingvisticheskogo centra SURGU. [Problems of linguistic security of speech communication (based on the material of linguistic research of the scientific and educational linguistic center of SURGU)]. Prioritetnye nauchnye napravlenija: ot teorii k praktike. 2016; 26(2): 21–6. (In Russian).
21. Starodubova I.A., Leonovich D.G., Brash N.G. Additivnoe suicidal'noe povedenie podrostkov. [Addictive suicidal behavior in adolescents]. Amurskij medicinskij zhurnal. 2016; 2(14): 83–6. (In Russian).
22. Stepanenko A.V. Agressija podrostkov kak social'no — psihologicheskaja problema sovremennogo obshhestva. [Aggression of adolescents as a social and psychological problem of modern society]. Simvol nauki. 2020; 6: 141–2. (In Russian).
23. Titova V.V., Katkov A.L., Chugunov D.N. Internet-zavisimost': prichiny i mekhanizmy formirovaniya, diagnostika, podhody k lecheniyu i profilaktike [Internet addiction: causes and mechanisms of its formation, diagnostics, treatment and prevention approaches]. Pediatr. 2014; 5(4): 132–9. DOI: 10.17816/PED54132–139. (In Russian).
24. Fedotchev A.I., Dvornikova V.V., Velikova S.D., Zemljanaja A.A. Sovremennye tehnologii v poznanii mekhanizmov, diagnostike i lechenii rasstrojstv avisticheskogo spektra (obzor). [Modern technologies in understanding the mechanisms, diagnosis and treatment of autism spectrum disorders (review)]. Sovremennye tehnologii v medicine. 2019; 1: 31–30. (In Russian).
25. Hrupova A.N., Shul'ga T.I. Predstavlenija studentov o samopovrezhdajushhem povedenii. [Students' perceptions of self — injurious behavior]. Vestnik MGOU. Serija: Psihologicheskie nauki. 2016; 4: 101–13. (In Russian).
26. Shangin A.B. Jazykovaja gigiena kak napravlenie profilaktiki psihosocial'no — povedencheskikh reakcij na stressovye situacii u studentov vuza. [Linguistic hygiene as a direction of prevention of psychoemotional — behavioral reactions to stressful situations among university students]. V kn. Materialy XV regional'noj nauchno — prakticheskoy konferencii «Zdorov'e i obrazovanie». St. Petersburg; 2018: 120–8. (In Russian).
27. Twenge J.M., Joiner T.E., Rogers M.L., Martin G.N. Increases in Depressive Symptoms, Suicide-Related Outcomes, and Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time. Clinical Psychological Science. 2018; 6(1): 3–17.

УДК 616.53-002.25+614.2+615.035.2+615.281+616.36-053.7-055.2+616-084

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ АКНЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

© Надежда Петровна Гаврилова¹, Светлана Сергеевна Леденцова^{2,3},
Павел Васильевич Селиверстов⁴

¹МСЧ № 24. 194100, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 13–15

²Поликлиника № 76. 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, к. 1

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Павел Васильевич Селиверстов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5623-4226>. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

РЕЗЮМЕ: В настоящее время препаратами первого выбора лечения акне у подростков являются системные ретиноиды. Их назначают девушкам в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами (КОК), т.к. ретиноиды могут вызвать тератогенный эффект. Также эта группа препаратов может оказывать выраженный гепатотоксический эффект, что нужно учитывать при применении их в стандартных схемах терапии акне. **Цель исследования:** изучить влияние препарата урсофалька на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток-подростков с акне тяжелой степени тяжести, принимающих КОК. **Материалы и методы:** обследовано 60 девушек в возрасте $19,4 \pm 5,3$ лет с акне тяжелой степени тяжести, подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были разделены две группы. В каждой группе было проведено общеклиническое обследование, клиническая оценка эффективности терапии акне была проведена на основании выраженности эритемы и инфильтрации по 4-балльной системе, индекса клинического течения. **Результаты:** в обеих группах отмечался значительный регресс эритемы и инфильтрации со значительным снижением числа воспалительных элементов. Эффективность системной терапии ретиноидами в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в общей группе была выше за счет гепатопротективного действия урсофалька. Кроме того, отмечалось отсутствие нарушений как липидного спектра крови, так и углеводного обмена в общей группе исследования. Следовательно, для профилактики развития подобных осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в том числе с препаратами, обладающими гепатопротективным действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне; побочные эффекты терапии; изотретиноин; ретиноиды КОК; лекарственное поражение печени; УДХК, урсофальк; профилактика.

COMPREHENSIVE APPROACH TO ACNE TREATMENT IN ADOLESCENT GIRLS

© Nadezhda P. Gavrilova¹, Svetlana S. Ledentsova^{2,3}, Pavel V. Seliverstov³

¹MSCh № 24. 194100, Saint-Petersburg, Polytechnicheskaya str., 13–15

²Polyclinic № 76. 194021, Saint-Petersburg, str. Khlopina, 11, building 1

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

⁴ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41; 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Pavel V. Seliverstov — candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5623-4226>. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

ABSTRACT: Currently, the drugs of the first choice for acne treatment are systemic retinoids. They are prescribed to girls teenagers in combination with combined oral contraceptives (COC), because retinoids can cause a teratogenic effect. This group of drugs has a pronounced hepatotoxic effect, which should be considered when using them in standard acne treatment regimens. Therefore, to prevent the development of such complications, it is necessary to search, develop and implement safe combinations, including those with a hepatoprotective effect. Purpose of the study: to study the effect of Ursolfalk on the tolerability and effectiveness of systemic therapy with isotretinoin in adolescent patients with severe acne taking COC. Materials and methods: 60 girls aged 19.4 ± 5.3 years with severe acne, confirmed by instrumental and clinical laboratory methods of examination, were examined. All patients were randomized into two groups. In each group, a general clinical examination was carried out, a clinical assessment of the effectiveness of acne therapy was carried out on the basis of the severity of erythema and infiltration according to a 4-point system, the index of the clinical course. Results: in both groups, there was a significant regression of erythema and infiltration with a significant decrease in the number of inflammatory elements. The effectiveness of systemic retinoid therapy against acne was high in both groups, however, the tolerability of long-term therapy in the general group was higher due to the hepatoprotective effect of Ursolfalk. In addition, the absence of violations of both the lipid spectrum of blood and carbohydrate metabolism in the general group of the study was noted. Therefore, to prevent the development of such complications, it is necessary to search, develop and introduce into practice safe combinations, including those with drugs with hepatoprotective action.

KEY WORDS: acne; side effects of therapy; isotretinoin, retinoids; COC; artificial liver damage; ursodeoxycholic acid; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день акне (*acne vulgaris*) рассматривают как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи с поражением сальных желез. Известно, что акне чаще наблюдается в пубертатном возрасте, однако в последние годы отмечается рост числа встречаемости заболевания среди других возрастных групп, особенно среди женщин [27, 28]. Так, по данным разных авторов, выявляемость акне составляет 85% у лиц в возрасте от 12 до 24 лет. Несомненно, одной из наиболее многочисленных групп пациентов, страдающих акне, являются подростки. В пубертатном периоде акне развивается почти у 100% мальчиков и 90% девочек [1, 12, 14]. В возрастной группе 20–29 лет более 50% и в возрастной группе 40–49 лет 26% женщин имеют персистирующее акне. В указанных возрастных группах 15–20% пациенток страдают средней и тяжелой степенью выраженности акне [19, 20, 24, 26].

Как правило, наличие длительно существующих проявлений заболевания, а также последствий перенесенного острого гнойно-вос-

палительного процесса на открытых участках тела отрицательным образом действует на ранимую психику подростков, склонных к дисморфофобическим расстройствам. Указанные факты диктуют актуальность изучения вопросов эффективной терапии и мер профилактики осложнений от ее проведения данной категории пациентов [7, 16, 21, 23].

Патофизиология акне достаточно хорошо изучена. Основными факторами риска развития и прогрессирования акне у девочек-подростков и женщин являются относительная или абсолютная гиперандрогения, западный тип диеты с частым употреблением молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом, что способствует развитию метаболических нарушений.

Выбор схемы лечения акне зависит от степени тяжести течения заболевания и включает в себя, как системную, так и наружную терапию. По рекомендациям Американской академии дерматологии (American academy of dermatology, AAD) и Европейского форума дерматологов (European dermatology Forum, EDF), а также согласно Российским Федеральным клиническим рекомендациям изотретиноин от-

носится к препаратам первой линии системной терапии лечения акне, что обусловлено его действием на большинство звеньев патогенеза заболевания [9, 13, 17]. Лечение изотретиноином у девушек сопровождается, как правило, назначением (КОК) по причине тератогенного действия препарата. Несмотря на то что опыт использования системного изотретиноина в клинической практике составляет около 25 лет, и специалисты овладели методами купирования проявления гипервитаминоза, актуальной остается проблема влияния препарата на внутренние органы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [3, 17]. При незначительных повышении печеночных трансаминаз, как правило, снижают суточную дозировку препарата, поскольку преждевременная его отмена, без достижения кумулятивной дозы, может быть причиной полного отсутствия эффекта или рецидива акне. Подобное повышение активности печеночных трансаминаз на фоне лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) требует назначения гепатотропных препаратов. Дополнительным побочным эффектом терапии оральным изотретиноином, согласно аннотации, является гиперлипидемия на фоне нарушения углеводного обмена [6, 10].

КОК, являясь комбинацией гормональных средств, обладают рядом побочных эффектов. Часто встречаются нарушения функции ЖКТ: дискомфорт в области живота, тошнота, рвота, метеоризм, гепатотоксический эффект и нарушение толерантности к глюкозе. Последние два проявляются при сочетанном приеме изотретиноина и КОК. Следует отметить, что препараты, содержащие эстрогены и/или прогестины, могут вызывать медикаментозный холестатический гепатоз [25].

Комплексное лечение акне у женщин с использованием изотретиноина и КОК повышает риски развития побочных эффектов и в первую очередь ЛИПП [2, 6, 18, 22, 25, 29]. В целях снижения указанных рисков следует назначать препараты с гепатопротективным, нормолипидемическим и нормогликемическим эффектами.

Несомненно, актуальным вопросом является разработка схем лечения изотретиноином и КОК с включением препаратов, обладающих гепатопротективным действием, а также нормализующих липидный и углеводный обмен. Подобная комбинация является залогом повышения эффективности и переносимости лечения основного заболевания.

Так, в зависимости от химической структуры и происхождения выделяют пять групп данных веществ:

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, карсил и др.);
- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, катерген и др.);
- органопрепараты животного происхождения (гепатосан, прогепар и др.);
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (фосфоглив, эссливер и др.);
- препараты разных групп (адеметионин, липоевая кислота, урсодезоксихолевая кислота и пр.) [11].

В последние годы, ввиду накопленной доказательной базы по эффективности использования в клинической практике для лечения и профилактики различных заболеваний, ведущие позиции занимают препараты урсодезоксихолевой кислоты — урсофальк.

Безопасность его применения, в том числе в педиатрической практике, была подтверждена многочисленными исследованиями [8, 11]. Данные собственных наблюдений и результаты других различных исследований позволяют выделить основные терапевтические эффекты УДХК: мембраностабилизирующий, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический, антиоксидантный, антифибротический, антихолестатический и пребиотический.

Сегодня УДХК рассматривается как физиологическая субстанция организма человека и эндогенный гепатопротектор, непосредственно принимающий участие в регуляции метаболических процессов в гепатоцитах. Именно физиологичность лечебного корректирующего воздействия является приоритетной характеристикой гепатопротектора, что дает возможность широкого его использования, в том числе в комбинации с препаратами других групп [4, 5, 11, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата урсофалька на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток-подростков с акне тяжелой степени тяжести, принимающих КОК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 девушек в возрасте $19,4 \pm 5,3$ лет с акне тяжелой степени тяжести,

подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были разделены на две группы: основная группа (ОГ) — 32 больных, получавших терапию в виде изотретиноина 100 мг/кг в сутки перорально и урсофальк в стандартной дозировке 10 мг/кг, и группа сравнения (ГС) — 28 человек, получавших только основную терапию в виде изотретиноина. Срок наблюдения за пациентками составил в среднем 7 месяцев до достижения кумулятивной дозы изотретиноина. Все пациентки получали соответствующую адъювантную наружную увлажняющую терапию. После обследования пациенток гинекологом-эндокринологом на наличие основных признаков синдрома поликистозных яичников в обеих группах были назначены КОК на протяжении одного месяца до терапии, во время терапии и в течение одного месяца после завершения терапии.

В каждой группе было проведено *общеклиническое обследование* до лечения, через один месяц после начала и затем каждые три месяца во время лечения: сбор анамнеза, клинический анализ крови (КАК) (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (общий белок, С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин), липидограмма, уровень общего тестостерона, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение качества жизни проводилось по опроснику SF-36.

Клиническая оценка эффективности терапии акне была проведена на основании следующих критериев:

- выраженность эритемы и инфильтрации по 4-балльной системе (0 — нет; 1 — умеренно выражены; 2 — выражены; 3 — резко выражены);
- индекс клинического течения (индекс тяжести), оцениваемый по 4-балльной системе от 0 до 3 баллов (0 — количество комедонов, папулопустул до 5; 1 — количество комедонов и папулопустул — от 5 до 10; 2 — количество комедонов и папулопустул — 10–20; 3 — количество комедонов и папулопустул — более 20).

Сумму всех баллов выражали в виде общего счета, максимальное число равно 9. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

Также оценивалась *степень выраженности угревой болезни* по методу С.Н. Соос et al. (1979)

в модификации B.S. Allen and J.G. Smith (1982) на основании шкалы от 0 до 8. Восемь градаций, выделяемых по указанной шкале, позволяют провести количественную и качественную характеристику степени тяжести заболевания, учитывая площадь поражения и количество высыпных элементов. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По достижении кумулятивной дозы изотретиноина в обеих группах отмечался значительный регресс эритемы, инфильтрации со значительным снижением числа воспалительных элементов, достигающий наименьших значений к концу лечения.

За время терапии были отмечены следующие изменения лабораторных показателей крови (табл. 1): повышение активности трансаминаз в ОГ у 5,3% пациентов и ГС у 63,6% пациентов, нарушение липидного спектра крови в ОГ 10,5% и ГС 40,9%, нарушение углеводного обмена в ОГ 2,6% и ГС 13,6%. Известно, что развитие патологических процессов в печени, в том числе при лекарственно-индуцированном поражении, способствует нарушению многих видов обмена: белкового, углеводного, липидного и минерального обмена, а также активности некоторых ключевых ферментов. Подобные, характерные изменения нашли свое подтверждение в нашей исследовательской группе. В ОГ изменения показателей крови имели незначительный характер, что говорит о гепатопротективном эффекте комбинированной терапии.

Проявления симптомов диспепсии на фоне терапии: горечь во рту (ОГ — 5,3%, ГС — 18,2%); тяжесть в правом подреберье (ОГ — 5,3%, ГС — 27,3%); метеоризм (ОГ — 7,9%, ГС — 18,2%); неустойчивый стул (ОГ — 2,6%, ГС — 13,6%). Показатели качества жизни, физического функционирования и общего здоровья снижались более выражено в группе сравнения, чем в ОГ, при этом 13,6% пациентов в ней отказались от лечения до накопления кумулятивной дозировки по причине плохой переносимости препарата и снижения качества жизни.

При осмотре у гинеколога-эндокринолога была выявлена гиперандрогения, выражавшаяся в незначительном повышении общего тестостерона (77%), нарушении менструального цикла по типу олиго-опсоменореи (54%), хронической ановуляции (32%). Ультразвуковые

Таблица 1

Динамика показателей в основной группе и группе сравнения

№ п/п	Показатели	Ед. изм.	Основная группа, М ± m		Группа сравнения, М ± m	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Общий ХС	ммоль/л	5,97 ± 0,36	4,89 ± 0,54**	5,94 ± 0,63	6,09 ± 0,44
2	ТГ	ммоль/л	2,05 ± 0,45	1,06 ± 0,29**	1,51 ± 0,92	2,31 ± 0,65
3	ЛПНП	ммоль/л	3,41 ± 0,63	2,54 ± 0,61**	3,71 ± 0,41	3,11 ± 0,39
4	ЛПОНП	ммоль/л	1,54 ± 0,31	0,57 ± 0,26**	1,59 ± 0,65	1,91 ± 0,64
5	ЛПВП	ммоль/л	1,39 ± 0,30	1,79 ± 0,26**	1,42 ± 0,42	1,34 ± 0,26
6	КА	—	3,84 ± 1,45	1,69 ± 0,59**	3,87 ± 2,53	4,24 ± 1,49
7	АЛТ	ед/л	28,76 ± 8,3	15,45 ± 6,5**	22,36 ± 8,69	45,71 ± 2,53
8	АСТ	ед/л	22,67 ± 6,5	16,35 ± 7,63**	15,5 ± 4,35	41,2 ± 6,34
9	Глюкоза	ммоль/л	4,45 ± 0,65	3,97 ± 0,05**	4,89 ± 0,34	5,21 ± 0,32

* p < 0,05 (доверительная вероятность)

** p < 0,01 (доверительная вероятность)

признаки поликистозных яичников были обнаружены у 36%. В ходе проведенного лечения уровень тестостерона вернулся к варианту половой нормы у 89% пациенток в обеих группах. В этой связи важно отметить, что включение в основную терапию урсофалька не повлияло на концентрацию гормонов и не снизило эффективность проводимого лечения.

Изначально и при повторном УЗИ гепатобилиарной системы у пациенток в ОГ и ГС не было выявлено признаков жирового гепатоза или дискинезии желчного пузыря.

ВЫВОДЫ

1. Терапия изотретиноином способствовала снижению интенсивности кожных проявлений в обеих группах.
2. Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ была меньше в ОГ, что повлияло на качество жизни пациенток с акне и на их комплаентность к терапии.
3. Включение урсофалька в терапию способствовало лучшей переносимости стандартной схемы лечения акне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует необходимость использования препарата УДХК в комплексном лечении девушек-подростков с акне тяжелой степени при назначении терапии системными ретиноидами. Эффективность системной терапии ретиноидами в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в ОГ была выше за счет гепатопротективного действия урсофалька. Кроме того, отмечалось отсутствие нарушений как липидного спектра крови, так и углеводного обмена в ОГ исследования.

Сочетанное применение препаратов с гепатотоксичным эффектом без соответствующей поддержки привело к низкой комплаентности у ряда пациенток ГС ввиду нарушающих качество жизни побочных эффектов со стороны ЖКТ и отказу от терапии без достижения кумулятивной дозировки изотретиноина.

Предлагаемые в настоящее время схемы лечения акне у девушек (изотретиноин и КОК) обладают рядом побочных эффектов. К ним следует отнести гепатотоксический эффект, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведенное исследование демонстрирует эффективность использования препарата Урсофальк в комплексной терапии пациенток с акне тяжелой степени при использовании терапии системными ретиноидами и КОК.

Предлагаемые в настоящее время схемы лечения акне у девушек (изотретиноин и КОК) обладают рядом побочных эффектов. К ним следует отнести гепатотоксический эффект, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведенное исследование демонстрирует эффективность использования препарата Урсофальк в комплексной терапии пациенток с акне тяжелой степени при использовании терапии системными ретиноидами и КОК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.А., Герасимова Н.М., Глазкова Л.К., Соколовский Е.В. ред. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб.: Сотис; 1998.
2. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 168(8): 77–81. DOI.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

3. Гуркин Ю.А., Сулопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.; 2001.
4. Дуданова О.П., Белафина И.А., Курбатова И.В., Ларина А.А., Топчиева Л.В. Эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 11(123): 10–4.
5. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П. Полиморфизм -308G>A гена TNF (rs1800629) и его влияние на эффективность терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 164(8): 209–14. DOI.org/10.1007/s10517-017-3953-1.
6. Куценко В., Пересада Е., Селиверстов П. Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы. Врач. 2020; 31(1): 69–75. DOI.org/10.29296/25877305-2020-01-15.
7. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. Лечащий врач. 2020; 6: 85–8. DOI.org/10.26295/OS.2020.30.33.015.
8. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
9. Львов А.Н., Корняк М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. Клиническая дерматовенерология и венерология. 2019; 18(2): 115–28. DOI.org/10.17116/klinderma201918021115.
10. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А., Гасимова С.В., Джафарова С.Э. Лекарственные гепатопатии. Вестник ВГМУ. 2018; 17(4): 29–36. DOI.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29.
11. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108(8): 4–10.
12. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ; 2009.
13. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
14. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. М.: БИНОМ; СПб.: Нев. диалект; 1999.
15. Шиповская А. А., Курбатова И. В., Белафина И. А., Ларина Н. А., Дуданова О.П. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; 3–4: 7–10.
16. Яурова А.С. Взаимосвязь жизнестойкости и самоотношения у подростков с акне (угревой болезнью). Педиатр. 2017; 8(5): 110–116. DOI: 10.17816/PED85110–116.
17. Accutan FDA information. http://www.fda.gov/CDRugs/DrugSafety/Postmarket_DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm American academy of dermatology. <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>.
18. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane database of systematic reviews — Intervention. 2012; 7. CD004425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub6>.
19. Bhate K., Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. 2013; 168: 474–85. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>.
20. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008; 58 (1): 56–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045>.
21. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. Medical Hypotheses. 2009; 73(5): 770–80. DOI.org/10.1016/j.mehy.2008.10.039.
22. Dalén E., Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. Acta Medica Scandinavica. 1974; 195: 459–463. DOI.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x.
23. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003; 49: 200–10. DOI.org/10.1067/S0190-9622(03)01154-X.
24. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolescent health, medicine and therapeutics. 2016; 7: 13–25. DOI.org/10.2147/AHMT.S55832.
25. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tinè F., Grasso R., Randazzo M.A., Barresi L., Gullo D., Musico M., Pagliaro L. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. Annals of Internal Medicine. 1993; 119(2): 116–20. DOI.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004.
26. Poli F., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Faure M., Moyse D., Pawin H., Revuz J., Dréno B. Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals. Acta Dermato-Venereologica. 2011; 91: 531–6. DOI.org/10.2340/00015555-1125.
27. Samyia M., Lam J.M. Infantile acne. Canadian Medical Association Journal. 2016; 188: 17–8 E540. DOI.org/10.1503/cmaj.160139.
28. Tan A.U., Schlosser B.J., Paller A.S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. International Journal of Women's Dermatology. 2017; 4(2): 56–71. DOI.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001.

29. Yao Y., Jones E., Inoki K. Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells. *Biomolecules*. 2017; 7(3): 51. DOI.org/10.3390/biom7030051.

REFERENCES

- Araviyskaya Ye.A., Gerasimova N.M., Glazkova L.K., Sokolovskiy Ye.V. red. Kozhnyy зуд. Akne. Urogenital'naya khlamidiynaya infektsiya. [Itchy skin. Acne. Urogenital chlamydial infection]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1998. (In Russian).
- Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Ayrapetyan M.S., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Ursodezoksikholevaya kislota v kombinatsii s menopauzal'noy gormonal'noy tera-piyey korriruyet metabolicheskiye narusheniya u zhenshchin v menopauze s nealko-gol'noy zhirovoy boleznyu pecheni. [Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormonal therapy corrects metabolic disorders in menopausal women with non-alcoholic fatty liver disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroen-terologiya*. 2019; 168(8): 77–81. DOI.org/10.31146/1682–8658-ecg-168–8-77–81. (In Russian).
- Gurkin Yu.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya Ye.A. Osnovy yuvenil'nogo akusherstva. [Fundamentals of juvenile obstetrics]. Sankt-Peterburg; 2001. (In Russian).
- Dudanova O.P., Belavina I.A., Kurbatova I.V., Larina A.A., Topchiyeva L.V. Effektivnost' primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty pri nealkogol'nom steatogepatite. [The effectiveness of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 11(123): 10–4. (In Russian).
- Kurbatova I.V., Topchiyeva L.V. Dudanova O.P. Polimorfizm -308G>A gena TNF (rs1800629) i yego vliyaniye na effektivnost' terapii ursodezoksikholevoy kislotoy u patsiyentov s nealkogol'nym steatogepatitom. [Polymorphism -308G>A of the TNF gene (rs1800629) and its influence on the effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 164(8): 209–14. DOI.org/10.1007/s10517-017-3953-1 (In Russian).
- Kutsenko V., Peresada Ye., Seliverstov P. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. So-vremennoye sostoyaniye problemy. [Medicinal liver damage. Contemporary state of the problem]. *Vrach*. 2020; 31(1): 69–75. DOI.org/10.29296/25877305-2020-01-15 (In Russian).
- Ledentsova S.S., Gulyayev N.I., Gordiyenko A.V., Gavrilova N.P., Oreshko L.S., Seli-verstov P.V. Mery profilaktiki vozmozhnykh oslozhneniy, vyzyvayemykh sistemnymi retinoidami, pri lechenii akne v standartnykh skhemakh. [Prevention of possible complications caused by systemic retinoids in the treatment of acne in standard regimens]. *Lechashchiy vrach*. 2020; 6: 85–8. DOI.org/10.26295/OS.2020.30.33.015 (In Russian).
- Leysner U. Prakticheskoye rukovodstvo po zabolevaniyam zhelchnykh putey. [A practical guide to diseases of the biliary tract]. M.: GEO-TAR-MED; 2001. (In Russian).
- L'vov A.N., Kornyat M.S., Igoshina A.V., Nazarenko A.R. Perspektivy v terapii akne: analiticheskiy obzor. [Perspectives in acne therapy: an analytical review]. *Klinicheskaya dermatovenerologiya i venerologiya*. 2019; 18(2): 115–28. DOI.org/10.17116/klinderma201918021115 (In Russian).
- Polukhova S.H.M., Musayeva E.M., Guseynova G.A., Gasymova S.V., Dzhaferova S.E. Lekarstvennyye gepatopatii. [Medicinal hepatopathies]. *Vestnik VGMU*. 2018; 17(4): 29–36. DOI.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29 (In Russian).
- Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. Novyye aspekty farmakologicheskogo deystviya ursodezoksikholevoy kisloty. [New aspects of the pharmacological action of ursodeoxycholic acid]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 108(8): 4–10. (In Russian).
- Samtsov A.V. Akne i akneformnyye dermatozy. [Acne and acneform dermatoses]. Moscow: YUTKOM Publ.; 2009. (In Russian).
- Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, perezavayemyye polovym putem. [Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections]. 5-ye izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoy ekspress Publ.; 2016. https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf (In Russian).
- Fittspatrik D.Ye., Eling D.L. Sekrety dermatologii. [Dermatology secrets]. Moscow: BINOM Publ.; Sankt-Peterburg: Nev. Dialect Publ.; 1999. (In Russian).
- Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V., Belavina I. A., Larina N. A. Dudanova O.P. Ursodezoksikholevaya kislota v lechenii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. [Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2016; 3–4: 7–10. (In Russian).
- Yaurova A.S. Vzaimocvyaz' zhiznestoykosti i samootnosheniya u podrostkov s akne (ugrevoy boleznyu). [The relationship of resilience and self-reliance in adolescents with acne (acne)]. *Pediatr*. 2017; 8(5): 110–116. DOI: 10.17816/PED85110–116 (In Russian).
- Accutan FDA information. http://www.fda.gov/PDrugs/DrugSafety/Postmarket_DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm American academy of dermatology. <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>.
- Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane database of systematic reviews* —

- Intervention. 2012; 7. CD004425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub6>.
19. Bhate K., Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168: 474–85. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>.
 20. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58 (1): 56–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045>.
 21. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Medical Hypotheses*. 2009; 73(5): 770–80. DOI.org/10.1016/j.mehy.2008.10.039
 22. Dalén E., Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. *Acta Medica Scandinavica*. 1974; 195: 459–463. DOI.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x.
 23. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 49: 200–10. DOI.org/10.1067/S0190-9622(03)01154-X.
 24. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2016; 7: 13–25. DOI.org/10.2147/AHMT.S55832.
 25. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tinè F., Grasso R., Randazzo M.A., Barresi L., Gullo D., Musico M., Pagliaro L. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 119(2): 116–20. Doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004.
 26. Poli F., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Faure M., Moysse D., Pawin H., Revuz J., Dréno B. Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011; 91: 531–6. DOI.org/10.2340/00015555-1125.
 27. Samyia M., Lam J.M. Infantile acne. *Canadian Medical Association Journal*. 2016; 188: 17–8 E540. DOI.org/10.1503/cmaj.160139.
 28. Tan A.U., Schlosser B.J., Paller A.S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2017; 4(2): 56–71. DOI.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001.
 29. Yao Y., Jones E., Inoki K. Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells. *Biomolecules*. 2017; 7(3): 51. DOI.org/10.3390/biom7030051.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДОМА РЕБЕНКА

© Дмитрий Григорьевич Пеньков¹, Елена Сергеевна Ульяничева¹,
Анна Владимировна Полунина²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Елена Сергеевна Ульяничева — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии. E-mail: uliynicheva@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Диагноз «перинатальное поражение центральной нервной системы» ставится более чем у 90% детей, получающих лечение в родильных домах или перинатальных специализированных центрах, частота постановки данного диагноза достигает 715:1000 детей первого года жизни. Дети, воспитывающиеся в домах ребенка, — это дети, лишенные семьи, часто нежеланные, отвергнутые родителями еще до рождения. Изначально у большинства из них неблагополучный социально-биологический анамнез, злоупотребление родителями алкоголем и наркотиками, курение матери во время беременности, венерические заболевания матери, криминальные вмешательства, недоношенность, асфиксия в родах, внутриутробные инфекции, внутричерепная родовая травма и другие. Часто отмечается сочетание неблагоприятных факторов. Перинатальное поражение центральной нервной системы — актуальный симптомокомплекс, требующий тщательного многопрофильного сбора анамнеза и диагностики, незамедлительного оказания лечения для получения положительного исхода и снижения риска инвалидизации в общей популяции населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перинатальное поражение центральной нервной системы; медико-психолого-педагогическая реабилитация; физическое развитие; психомоторное развитие, дом ребенка.

POSSIBILITIES OF CORRECTION OF PERINATAL DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN A SPECIALIZED CHILDREN'S HOME

© Dmitry G. Penkov¹, Elena S. Ulyanicheva¹, Anna V. Polunina²

¹First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Elena S. Ulyanicheva — assistant at the Department of Childhood Diseases with a course in neonatology. E-mail: uliynicheva@gmail.com

ABSTRACT: More than 90% of children receiving treatment in maternity hospitals or perinatal specialized centers are diagnosed with perinatal damage to the central nervous system; the frequency of this diagnosis reaches 715:1000 children in their first year of life. Children brought up in orphanages are children deprived of a family, often unwanted, rejected by their parents before birth. Initially, most of them have a dysfunctional socio-biological history, parental abuse of alcohol and drugs, maternal smoking during pregnancy, sexually transmitted diseases of the mother, criminal interventions, prematurity, asphyxiation during childbirth, intrauterine infections, intracranial birth injury and others. A combination of adverse factors is often noted. Perinatal damage to the central nervous system is an urgent symptom complex requiring a thorough multidisciplinary

medical history and diagnosis, immediate treatment to obtain a positive outcome and reduce the risk of disability in the general population.

KEY WORDS: perinatal lesion of the central nervous system; medical-psychological-pedagogical rehabilitation; physical development; psychomotor development; child house.

ВВЕДЕНИЕ

По результатам исследований, диагноз «перинатальное поражение центральной нервной системы» (ЦНС) ставится более чем у 90% детей, получающих лечение в родильных домах или перинатальных специализированных центрах. Распространенность патологии перинатальное поражение ЦНС составляет 715:1000 детей первого года жизни [19]. Перинатальное поражение ЦНС представляет собой группу патологических состояний. В классификации перинатальных поражений ЦНС выделяют четыре основные группы [1, 3, 8, 20]: гипоксические — внутричерепные кровоизлияния (внутрижелудочковые кровоизлияния I, II, III степени тяжести, первичное субарахноидальное кровоизлияние, паренхиматозное кровоизлияние), церебральная ишемия I, II, III степени тяжести; травматические — внутричерепная родовая травма (эпидуральное, субдуральное, внутрижелудочковое, паренхиматозное и субарахноидальное кровоизлияние), родовая травма спинного мозга (кровоизлияние в спинной мозг) и периферической нервной системы; дисметаболические (ядерная желтуха, гипогликемия) и токсико-метаболические (обусловленные приемом во время беременности алкоголя, лекарств, табакокурение, действием токсинов); инфекционные (внутриутробная инфекция и сепсис).

В группе перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемические состояния занимают 47% случаев, аномалии и дисплазии мозга — 28%, вирусные внутриутробные — 19%, родовая травма — 4% случаев, наследственные болезни обмена — 2% случаев [13].

У детей с перинатальным поражением нервной системы выделяют основные неврологические синдромы:

- синдром гипервозбудимости — поражение головного мозга в определенный период его развития с последующим формированием повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, возможным нарушением пищевого поведения и ритма сон-бодрствование [16]. Проявления: тремор, удлиненный период бодрствования, немотивированный плач, спонтанная двигательная активность, беспокой-

ный, поверхностный сон, оживление врожденных рефлексов, клонусоиды стоп.

- гидроцефальный синдром и синдром повышенного внутричерепного давления. Гидроцефальный синдром проявляется расширением объема ликворных пространств и часто обусловлен нарушением баланса между выработкой цереброспинальной жидкости в желудочках мозга (гиперсекреторный механизм) и ее абсорбцией (арезорбтивный механизм) в системе циркуляции, наличием препятствий (окклюзионный вариант), а также может сопровождать атрофические изменения. Гипертензионный синдром проявляется повышением внутричерепного давления, клинически проявляется беспокойством, тремором, постепенно нарастает выраженность симптома Грефе (симптом заходящего солнца), появляются нистагм и сходящееся косоглазие, спонтанные вздрагивания, спонтанный рефлекс Моро, возможны разнообразные соматовегетативные нарушения — срыгивания, рвота, «мраморность» и цианоз кожи, аритмия, тахипноэ и др. Гидроцефалия у ребенка далеко не всегда сопровождается гипертензией, и наоборот. Поскольку возможны три состояния внутричерепного давления (нормальное, пониженное, повышенное) и три состояния желудочков (нормальное, суженное, расширенное), предложено выделять девять различных вариантов их сочетаний [4].
- синдром угнетения, особенно свойственный недоношенным детям, характеризуется снижением спонтанной двигательной активности, ослаблением крика, мышечной гипотонией, гипорефлексией, в том числе снижением сосательного и глотательного рефлексов, возможны бульбарные и псевдобульбарные нарушения.
- судорожный синдром проявляется атипичными приступами, которые маскируются под физиологическую двигательную активность младенца, генерализация приступов вторична, судороги являются продуктом реакции незрелой нервной системы на тот или иной пато-

логический фактор [6]. Основными причинами симптоматических судорог являются гипоксически-ишемические расстройства [7].

- синдром вегето-висцеральных нарушений наиболее часто проявляется запорами, метеоризмом или, напротив, усиленной перистальтикой кишечника, срыгиваниями, «мраморностью» кожных покровов, нарушениями терморегуляции, нарушениями ритма сердца и дыхания в различных сочетаниях, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с другими патологическими состояниями [2].
- синдром двигательных нарушений включает в себя группу симптомокомплексов, которые могут быть одиночными или проявляются содружественно: мышечный гипертонус, дистония или гипотония. В связи с наличием у новорожденных физиологического мышечного гипертонуса, выявляемость патологического гипертонуса немного затруднена до достижения младенцем 2–4 месяцев. Патологический гипертонус основывается на изменении активного тонуса (поза гиперфлексии и гиперэкстензии), повышенном сопротивлении мышц и снижении угловых показателей (выявляемых с помощью ангулометрии), при совершении пассивных движений. Синдром мышечной гипотонии проявляется снижением мышечного тонуса, угасанием/снижением рефлексов опоры, шагового и хватательного, ребенок находится в позе «лягушки». Синдром мышечной гипотонии различной этиологии, требующий тщательной дифференциальной диагностики. Данный синдром может встречаться при значительном ряде заболеваний: атонически-астатической форме детского церебрального паралича (ДЦП), перинатальных поражениях центральной нервной системы, хромосомных болезнях, врожденной дисплазии связочного аппарата, синдромах Элерса–Данлоса и Марфана, метаболических нарушениях обмена (гиперкальциемия, рахит, фенилкетонурия), эндокринных (гипотериоз), алиментарных (синдром мальабсорбции). Для проведения тщательной дифференциальной диагностики предлагается использовать лабораторные и инструментальные методы (электронейромиография), особенно, если мышечная гипотония рассматривается как первичный элемент син-

дрома угнетения центральной нервной системы [2, 9, 15].

У недоношенных детей особенность неврологических синдромов представлена в виде преобладания общемозговых расстройств над очаговыми, длительного синдрома угнетения, возможны атипичные судороги, отсроченное формирование гидроцефально-гипертензионного синдрома (с преобладанием нормотензивной транзиторной вентрикуломегалии), также может быть частая смена синдромов на протяжении первых месяцев жизни (синдром угнетения сменяется синдромом повышенной возбудимости), двигательные нарушения (длительная мышечная гипотония с трансформацией в особую форму гипертонуса) [2, 9, 12, 17]. Факторами риска, приводящими к нарушению психомоторного развития у недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС, являются: низкая и очень низкая масса тела, искусственная вентиляция легких, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3–4-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция, синдром угнетения более 14 дней, метаболические нарушения (гипогликемия, гипербилирубинемия и др.), сепсис [2, 9]. Значительное влияние на дальнейшее развитие младенца оказывают неонатальные судороги: риск развития ДЦП при неонатальных судорогах в 70 раз выше, чем у новорожденных без судорог [7].

Неблагоприятными факторами для доношенных новорожденных являются: синдром угнетения, сохраняющийся более 2 недель, бульбарные нарушения более 2 недель с последующим переходом в псевдобульбарные нарушения. Также наличие морфофункциональной незрелости («мраморность» кожи, симптом Арлекино, кожная гиперестезия, нарушение отдачи тепла) у ребенка после 3-месячного возраста оказывает свое влияние.

Тяжесть первичного повреждения, гестационный возраст ребенка и его зрелость определяет возможность восстановления функций нервной системы и позволяет определить прогноз к восстановлению. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины разработала классификацию перинатальных поражений нервной системы и их последствия, учла особенности — этиологию и патогенез поражений нервной системы, были выделены варианты клинического течения — преходящие (транзиторные) и стойкие (органические); определены исходы перинатальных поражений нервной системы, зависящие от степени и тяжести поражения, своевременности диагностики и эффективности проводимых реабили-

тационных мероприятий. Основными исходами перинатальных поражений 1–2-й степени могут являться полная компенсация либо негрубые функциональные нарушения, а исходом перинатальных поражений 3-й степени, как правило, — стойкий тотальный либо парциальный неврологический дефицит; представлены основные нозологические формы в соответствии с МКБ-10. Исходы гипоксических перинатальных поражений 1–2-й степени могут быть в виде таких нозологических форм, как повышенное внутричерепное давление, расстройство вегетативной автономной нервной системы, гипервозбудимость с нарушением сна, нарушение (задержка) моторного развития, сочетанные формы задержки, умственная отсталость, симптоматические судороги и пароксизмальные расстройства сна. Последствия гипоксических перинатальных поражений 2–3-й степени представлены различными формами гидроцефалии, органическими нарушениями психического развития, спастическими формами ДЦП, симптоматической эпилепсией [3].

Отсроченными исходами перинатального поражения ЦНС являются различные виды задержки развития: задержка психического развития, задержка моторного развития, общая задержка развития, также эти формы могут сочетаться, и могут со временем компенсироваться при своевременной диагностике и лечении [21, 22].

Основные виды лечения, применяемые в нашей стране, включают:

- медикаментозную терапию. Препараты оказывающие, ноотропное и нейротрофическое действие (церебролизин, ноотропил, пантогам, фенибут, пикамилон, энцефабол); препараты, улучшающие церебральную гемодинамику и микроциркуляцию (этамзилат, циннаризин, актовегин); улучшающие метаболизм в нервной системе, оказывающие репаративное и рассасывающее действие (АТФ, лидаза, стекловидное тело, деринат натрия, фосфаден); снижающие внутричерепную гипертензию (глицерол, диакарб); витамины (витамины В₁, В₆, В₁₂, нейромультивит, аевит и др.);
- медицинскую реабилитацию. Массаж, физиотерапевтическое лечение (электромиостимуляция, электрофорез, гидрокинезиотерапия, ортезотерапия), лечебная физкультура;
- психолого-педагогическую и логопедическую коррекцию. Сенсорное воспита-

ние, психокоррекцию, занятия с логопедом и дефектологом, кондуктивную педагогику, метод Монтессори, арт-терапию, игротерапию, музыкотерапию, работу с семьей и др.

Специализированный дом ребенка — это лечебно-профилактическое учреждение, где воспитываются дети с рождения до четырех лет, оставшиеся без попечения родителей. В доме ребенка созданы комфортные условия для постоянного проживания детей, получающих медико-психолого-педагогическую реабилитацию. Дети с момента поступления и до выпуска из учреждения находятся в одной группе, с одним и тем же персоналом, они растут и воспитываются в условиях семьи, приобретают семейные навыки. У каждого ребенка имеются свои личные вещи и игрушки. Каждая группа рассчитана на 6 детей. Групповой персонал доброжелательно относится к детям, создают им комфортные условия жизни, подбирая индивидуальное оборудование, уютная атмосфера за счет окружающих предметов обихода и заботы медицинского персонала, подбирают мебель, в том числе и детскую. В группах много игрушек, которые доступны детям. В доме ребенка активно проводится социальная реабилитация детей, в том числе агротерапия.

Дети, проживающие в доме ребенка, не получают полноценного питания во внутриутробном периоде и основной проблемой является отсутствие грудного вскармливания после рождения. Дети в доме ребенка находятся на искусственном вскармливании. В питании используются адаптированные или лечебные смеси, в зависимости от заболевания ребенка. Для профилактики аллергии к белкам коровьего молока использовалась смесь на основе высокогидролизованного (100%) белка молочной сыворотки. Прикормы начинали вводить в 4–6 месяцев в зависимости от состояния ребенка. На первом году использовали исключительно прикормы промышленного производства. Очередность продуктов прикорма зависела от особенностей развития ребенка. Все продукты прикорма давали только с ложечки [14].

Медико-психолого-педагогическая комиссия создается в доме ребенка. Работу комиссии возглавляет главный врач дома ребенка, в состав комиссии входят врачи — педиатр, невролог, реабилитолог, педагоги — учитель-дефектолог, психолог, старший воспитатель. Осмотр детей осуществляется при поступлении, а далее в эпикризные сроки. Комиссия осу-

ществляет: комплексную диагностику детей, оценку динамики состояния здоровья ребенка, разработку индивидуальной комплексной программы реабилитации, лечения и социальной адаптации ребенка [11].

В доме ребенка проводится медицинская, психолого-педагогическая реабилитация ребенка, его социализация, подготовка к уходу в семью, под опеку [5]. В основе организации реабилитационных мероприятий в специализированном доме ребенка используется комплексный подход, обеспечивающий реабилитацию по всем направлениям: набор лечебно-оздоровительных мероприятий, набор психолого-педагогических мероприятий, вовлечение воспитателей в процесс реабилитации [10].

В доме ребенка широко используется медицинская реабилитация. В течение года проводится до четырех-пяти курсов массажа: классический, сегментарный, биоэнергетический, точечный, с элементами лечебной физкультуры у детей первого года жизни. Большое значение в реабилитации имеют водные процедуры: плавание грудных детей, гидромассаж, ванны с травами, морской солью, соляные обтирания. Кабинет физиотерапии, оснащенный современными аппаратами.

Сенсорная комната имеет два помещения: успокаивающую «белую» комнату и моторно-активную. «Белая» комната включает музыкально-вибрационные кровать и кресло, цветные сверкающие шнуры для стимуляции зрения у слабовидящих, фиберное оптоволоконно, цветные цилиндры с пузырьками, «зеркальный шар», музыкальный центр с множеством мелодий и звуков природы, музыкально-вибрационную кровать, звуковые и цветовые тренажеры. Активная комната включает «сухой» бассейн, музыкальные «классики», сенсорное панно и другие «двигатели». В процессе занятий в сенсорной комнате у многих детей улучшилось зрительное и слуховое внимание. У детей с повышенной нервной возбудимостью удалось добиться расслабления и успокоения, у части детей улучшился сон. У большинства детей удалось достичь положительных эмоций и снятие «страха новизны». Занятия приводят к улучшению мелкой моторики. У детей с ограниченной подвижностью появилось желание осуществлять и координировать движения. Сенсорная комната — это хороший стимулятор речевой активности у детей с задержкой психического развития. Отрицательного влияния на сенсорную моторику детей не наблюдалось.

В доме ребенка проводится психолого-педагогическая реабилитация. С детьми проводятся индивидуальные занятия с учителем-дефектологом, психологом. Музыкальный зал для проведения праздников и музыкальных занятий с детьми старшего возраста. Музыкальные занятия с детьми первого года жизни проводятся непосредственно в группах. Занятия Монтессори-терапией оказывают медицинское и педагогическое воздействие на ребенка. Комната агротерапии — здесь ребенок обучается опыту практической жизни (уход за растениями, поливка цветов и т.п.). Комната компьютерных тренажеров, работающих по принципу биологической обратной связи для детей раннего возраста, применяется у детей с двух лет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать особенности течения и ведения детей с перинатальным поражением ЦНС в условиях специализированного дома ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было проведено наблюдение 54 детей (27 — девочек, 27 — мальчиков) в возрасте до 1 года в течение 2019 г. с диагнозом перинатальное поражение ЦНС, проживающих в СПб ГКУЗ «Специализированный дом ребенка № 3». Все дети при поступлении и в возрасте трех, шести, девяти месяцев и в 1 год были осмотрены медико-психолого-педагогической комиссией, и для каждого ребенка была разработана и при необходимости проведена коррекция, индивидуальная программа лечения и реабилитации.

В анамнезе у всех наблюдаемых детей отмечались следующие неблагоприятные факторы со стороны матерей: нежелательная беременность, употребление наркотиков, алкоголя, курение, отсутствие медицинского наблюдения во время беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности, внутриутробные вирусные инфекции. Часто нет данных о характере протекания беременности. У всех детей отмечалось сочетание неблагоприятных факторов, но в группы перинатального поражения ЦНС дети были выделены по ведущему поражению.

Для выявления особенностей ведения детей с диагнозом перинатальное поражение ЦНС в условиях Специализированного дома ребенка были выделены группы перинатальных

поражений ЦНС среди наблюдаемых детей, проведена оценка физического состояния на момент рождения и в 1 год, неврологический диагноз в 1 год, отставание психомоторного развития в 1 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемых детей отмечается сочетание патологических факторов, разделение по группам проведено по преобладающему фактору поражения. В группе инфекционных поражений ЦНС представлены дети с врожденной ВИЧ-инфекцией, гепатитом С, один ребенок, перенесший сепсис в период новорожденности. В группе с токсико-метаболическим поражением ЦНС представлены дети, матери которых во время беременности употребляли алкоголь и/или наркотики. По данным таблицы 1 видно, что преобладают гипоксически-ишемическое и токсико-метаболическое поражение ЦНС, отсутствует травматическое поражение в группе наблюдаемых детей.

Оценка физического состояния определялась по уровню развития: среднее, ниже среднего, выше среднего. Для оценки антропометрических данных и, соответственно, физического состояния использовалась совокупность методов: эмпирический, сигмальный, центильный, индексов [18]. У 12 (22,2%) детей

недоношенность разной степени, поэтому определялось физическое состояние к сроку гестации. Из таблицы 2 видно, что большинство составляют дети с отставанием в физическом развитии к рождению, а детей с опережением не было среди наблюдаемой группы.

По данным таблицы 3 можно увидеть, что у наблюдаемых детей отмечается положительная динамика физического развития. Дети получали питание, рассчитанное индивидуально, с учетом возраста и патологии ребенка, осуществлялся уход, максимально приближенный к домашним условиям, медикаментозные и немедикаментозные методы лечения и реабилитации, проводилась психолого-педагогическая коррекция. Учитывая, что на детей во внутриутробный период оказывалось воздействие токсических, инфекционных факторов, дефицитное питание матери, у части детей отмечались врожденные пороки развития, около 30% детей имели к 1 году отставание в физическом развитии, а примерно 6% детей — отставание физического развития составило более 1 эпикризного срока.

К 1 году у детей диагноз «перинатальное поражение ЦНС» был изменен на диагнозы: «последствия перинатального поражения ЦНС», «резидуально-органическое поражение ЦНС», «органическое поражение ЦНС» (таблица 4).

Детям в течение года проводилась медикаментозная терапия и медико-психолого-педа-

Таблица 1

Группы перинатальных поражений ЦНС

Группа перинатального поражения ЦНС	Абсолютное количество детей	Относительное количество детей (%)
Гипоксически-ишемическое поражение	29	54%
Родовая травма	0	0
Токсико-метаболические	16	29%
Инфекционные	6	11,5%
Врожденные аномалии головного мозга	3	5,5%

Таблица 2

Физическое состояние детей на момент рождения к сроку гестации

Физическое состояние при рождении	Абсолютное количество детей	Относительное количество детей (%)
Ниже среднего	37	68,5%
Среднее	17	31,5%
Выше среднего	0	0

Таблица 3

Физическое состояние детей к 1 году жизни

Физическое состояние в 1 год	Абсолютное количество детей	Относительное количество детей (%)
Ниже среднего	16	29,6%
Среднее	35	64,8%
Выше среднего	3	5,6%

Таблица 4

Неврологический диагноз в 1 год

Диагноз	Абсолютное количество детей	Относительное количество детей (%)
Последствия перинатального поражения ЦНС	48	88,9%
Резидуально-органическое поражение ЦНС	4	7,4%
Органическое поражение ЦНС	2	3,7%

гогическая реабилитация, подобранная индивидуально с коррекцией, по необходимости, 1 раз в 3 месяца. Медикаментозная терапия включала следующие группы препаратов: оказывающие ноотропное и нейротрофическое действие, препараты, улучшающие церебральную гемодинамику и микроциркуляцию, улучшающие метаболизм в нервной системе, оказывающие репаративное и рассасывающее действие, снижающие внутричерепную гипертензию, противосудорожные, витамины. Медицинская реабилитация включала курсы массажа (не менее 4 в год), физиотерапевтическое лечение (электромиостимуляция, электрофорез, гидрокинезиотерапия, ортезотерапия), лечебную физкультуру. Психолого-педагогическая и логопедическая коррекция представлена сенсорным воспитанием, психокоррекцией, занятиями с логопедом и учителем-дефектологом, кондуктивной педагогикой, методом Монтессори, арт-терапией, игротерапией, музыкотерапией, работой с семьей и др. В результате медико-психолого-педагогической реабилитации, индивидуального подхода, ухода, максимально приближенного к домашним условиям, не удалось добиться полной компенсации неврологических отклонений к 1 году, но доля сформировавшегося резидуально-органического и органического поражения ЦНС мала к 1 году, что говорит о положительном эффекте от проводимой реабилитации. У всех наблюдаемых детей в анамнезе отмечалось воздействие неблагоприятных социально-бытовых и медико-биологических факторов, что явилось основной причиной отсутствия полной компенсации неврологических отклонений в 1 год. У всех наблюдаемых детей к 1 году отмечалась задержка психомоторного развития. В группе детей с диагнозом последствия перинатального поражения ЦНС отставание отмечалось на 1–2 месяца, с резидуально-органическим поражением центральной нервной системы — на 3–4 месяца, а в группе с органическим поражением ЦНС отставание составило более 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальное поражение ЦНС — актуальный симптомокомплекс, требующий тщательного многопрофильного сбора анамнеза и диагностики, незамедлительного оказания лечения для получения положительного исхода и снижения риска инвалидизации в общей популяции населения. Большое влияние на

развитие перинатального поражения центральной нервной системы имеет неблагоприятные социально-биологические факторы, инфекционные и хронические заболевания во время беременности, что наблюдается у всех детей, проживающих в доме ребенка. Проведение своевременного, индивидуального лечения и медико-психолого-педагогической реабилитации в условиях специализированного дома ребенка позволяет к 1 году у большинства детей отметить положительную динамику, но не удается добиться полной компенсации неврологических отклонений к 1 году, что подтверждает большое влияние неблагоприятных факторов во время беременности на развитие перинатального поражения ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; (4): 84–93.
2. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных. Избранные лекции по педиатрии. М.: Династия; 2005.
3. Володин Н.Н. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: ВУНМЦ; 2006.
4. Гузева В.И. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 3. М.: МК; 2015.
5. Доскин В.А., Макарова З.С., Ямпольская Р.В. Реабилитация детей в домах ребенка. М.: ВЛАДОС-ПРЕСС; 2007.
6. Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики. *Детская больница*. 2013; 4(54): 41–8.
7. Медведев М.И. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения. *Педиатрия*. 2012; 3: 149–58.
8. Мелашенко Т.В., Фомина М.Ю., Усенко И.Н., Родионов Ю.В. Субдуральные гематомы у детей раннего возраста: клиничко-электрофизиологические особенности. *Педиатр*. 2019; 10(6): 93–9. DOI: 10.17816/PED10693–99.
9. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича. Методическое пособие. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; 2013.
10. Орел В.И., Грандильевская О.Л., Стволинский И.Ю., Кузнецова Е.Ю. и др. О комплексной реабилитации

- детей, воспитывающихся в домах ребенка Санкт-Петербурга. Информационное письмо. СПб.; 2003.
11. Орел В.И., Эрман Л.В., Кузнецова Е.Ю., Либова Е.Б. и др. Методико-организационные технологии в работе врача дома ребенка. СПб.: СПбГПМА; 2004.
 12. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ; 2014.
 13. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
 14. Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С. Организация питания детей в доме ребенка. В сборнике: VII Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.В. Пиккель. 2018: 166–70.
 15. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина; 2004.
 16. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости. Союз педиатров России. 2016.
 17. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. М.: Бинном; 2005.
 18. Симаходский А.С., Каган А.В., Новикова В.П., Леонова И.А. и др. Методология физического развития ребенка. СПб.: Свое издательство; 2018.
 19. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами. М.: Союз педиатров России; 2013.
 20. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. и др. Основы перинатологии. Под редакцией Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. М.; 2002.
 21. Basys V., Drazdiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. *Acta Medica Lituanica*. 2016; 23(4): 199–205.
 22. Sierra M., Rumbo J., Zarante I. Perinatal mortality associated with congenital defects of the central nervous system in Colombia, 2005–2014. *Community Genet*. 2019; 10(4): 515–21.
 3. Volodin N.N. Klassifikatsiya perinatal'nyh porazhenij nervnoj sistemy i ih posledstvij u detej pervogo goda zhizni. [Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life]. *Metodicheskie rekomendacii*. Moskva: VUNMC Publ.; 2006. (In Russian).
 4. Guzeva V.I. Detskaya nevrologiya. Klinicheskie rekomendacii. [Pediatric neurology. Clinical recommendations]. Vypusk 3. Moskva: MK Publ.; 2015. (In Russian).
 5. Doskin V.A., Makarova Z.S., Yampol'skaya R.V. Reabilitatsiya detej v domah rebenka. [Rehabilitation of children in orphanages]. Moskva: VLADOS-PRESS Publ.; 2007. (In Russian).
 6. Zavadenko A.N., Degtyareva M.G., Zavadenko N.N., Medvedev M.I. Neonatal'nye sudorogi: osobennosti klinicheskoy diagnostiki. [Neonatal seizures: features of clinical diagnosis]. *Detskaya bol'nica*. 2013; 4(54): 41–8. (In Russian).
 7. Medvedev M.I. Problemy diagnostiki i terapii sudorozhnyh sostoyanij v rannem detskom vozraste i puti ih resheniya. [Problems of diagnosis and therapy of convulsive States in early childhood and ways to solve them]. *Pediatrya*. 2012; 3: 149–58. (In Russian).
 8. Melashenko T.V., Fomina M.Yu., Usenko I.N., Rodionov Yu.V. Subdural'nye gematomy u detej rannego vozrasta: kliniko-elektrofiziologicheskie osobennosti [Subdural hematomas in young children: clinical and electrophysiological features]. *Pediatr*. 2019; 10(6): 93–9. DOI: 10.17816/PED10693–99 (In Russian).
 9. Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Medvedev M.I. Sovremennye principy rannej diagnostiki i kompleksnogo lecheniya perinatal'nyh porazhenij central'noj nervnoj sistemy i detskogo cerebral'nogo paralicha. [Modern principles of early diagnosis and comprehensive treatment of perinatal lesions of the Central nervous system and cerebral palsy]. *Metodicheskoe posobie*. Moskva: GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova MZ RF; 2013. (In Russian).
 10. Orel V.I., Grandilevskaya O.L., Stvolinskij I.YU., Kuznecova E.Yu. i dr. O kompleksnoj reabilitacii detej, vospityvayushchihsya v domah rebenka Sankt-Peterburga. [About complex rehabilitation of children brought up in children's homes in Saint Petersburg]. *Informacionnoe pis'mo*. Sankt-Peterburg; 2003. (In Russian).
 11. Orel V.I., Erman L.V., Kuznecova E.Yu., Libova E.B. i dr. Metodiko-organizatsionnye tekhnologii v rabote vracha doma rebenka. [Methodological and organizational technologies in the work of a doctor at a children's home]. Sankt-Peterburg: SPbGPMA; 2004. (In Russian).
 12. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Nevrologiya nedonoshennyh detej. [Neurology of pre-

REFERENCES

1. Blinov D.V. Perinatal'noe porazhenie mozga: aktual'nye voprosy epidemiologii i podhody k klassifikacii. [Perinatal brain damage: current issues of epidemiology and approaches to classification]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; (4): 84–93. (In Russian).
2. Bombardirova E.P., Yacyk G.V. Perinatal'nye porazheniya central'noj nervnoj sistemy u novorozhdennyh. [Perinatal lesions of the Central nervous system

- ture babies]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2014. (In Russian).
13. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya encefalopatiya novorozhdennyh. [Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2013. (In Russian).
 14. Pen'kov D.G., Ul'yanicheva E.S. Organizaciya pitaniya detej v dome rebenka. [Organization of children's meals in the children's home]. V sbornike: VII Aprel'skie chteniya pamyati professora M.V. Pikkel' Materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj pamyati professora M.V. Pikkel'. 2018: 166–70. (In Russian).
 15. Petruhin A.S. Nevrologiya detskogo vozrasta. [Neurology of children]. Moskva: Medicina Publ.; 2004. (In Russian).
 16. Posledstviya perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy s sindromom gipervozbudimosti. Consequences of perinatal damage to the Central nervous system with hyperexcitability syndrome]. Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russian).
 17. Ratner A.Yu. Nevrologiya novorozhdennyh. [Neurology of the newborn]. Moskva: Binom Publ.; 2005. (In Russian).
 18. Simahodskij A.S., Kagan A.V., Novikova V.P., Leonova I.A. i dr. Metodologiya fizicheskogo razvitiya rebenka. [Methodology of physical development of the child]. Sankt-Peterburg: Svoe izdatel'stvo; 2018. (In Russian).
 19. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy s gidrocefal'nym i gipertenzionnym sindromami. [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with the consequences of perinatal damage to the Central nervous system with hydrocephalus and hypertension syndromes]. Moskva: Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russian).
 20. Shabalov N.P., Cvelev Yu.V., Kira E.F., Kocherovec V.I. i dr. Osnovy perinatologii [The basis of Perinatology]. Pod redakciej N.P. Shabalova i Yu.V. Cveleva. Moskva, 2002. (In Russian).
 21. Basys V., Drazdiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. Acta Medika Lituanica. 2016; 23(4): 199–205.
 22. Sierra M., Rumbo J., Zarante I. Perinatal mortality associated with congenital defects of the central nervous system in Colombia, 2005–2014. Community Genet. 2019; 10(4): 515–21.

УДК 616.127-005.4-073.96+616.132.2-073.756.8+616.124-005.8+616-002.2

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

© Светлана Юрьевна Бартош-Зеленая¹, Виктор Николаевич Федорец²,
Татьяна Викторовна Найден¹, Олеся Андреевна Гусева^{1,3}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³Городская больница № 40. 197706, Санкт-Петербург, Курортный район, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

Контактная информация: Татьяна Викторовна Найден — ассистент кафедры функциональной диагностики.
E-mail: tatianan1986@mail.ru

РЕЗЮМЕ: Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой патологический процесс, вызванный как обструктивным, так и необструктивным атеросклеротическим поражением эпикардиальных артерий. Заболевание может иметь длительное хроническое течение, но также может резко дестабилизироваться, как правило, вследствие острого атеротромбоза, вызванного разрывом бляшки или ее эрозией. На описанной особенности течения ИБС основывается современная классификация заболевания, согласно которой выделяют острые (ОКС) и хронические коронарные синдромы (ХКС). Настоящая статья содержит обзор современных подходов к диагностике ХКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая коронарная болезнь сердца; эхокардиография; стресс-эхокардиография; коронарная ангиография; систолическая и диастолическая функция.

DIAGNOSTICS OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

© Svetlana J. Bartosh-Zelenaya¹, Victor N. Fedorets², Tatyana V. Naiden¹, Olesya A. Guseva^{1,3}

¹North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41; 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³City Hospital № 40. 197706, Saint-Petersburg, Kurortny district, Sestroretsk, str. Borisova, 9

Contact information: Tatyana Viktorovna Naiden — PhD, Assistant of the Department of Functional Diagnostics.
E-mail: tatianan1986@mail.ru

ABSTRACT: Coronary heart disease (CHD) is a pathological process caused by both obstructive and non-obstructive atherosclerotic lesions of the epicardial arteries. The disease can have a long chronic course, but it can also be sharply destabilized, usually due to acute atherothrombosis caused by plaque rupture or erosion. The modern classification of ischemic heart disease is based on described features, according to which acute (ACS) and chronic coronary syndromes (CCS) are distinguished. This article provides an overview of modern approaches to the diagnosis of CCS.

KEY WORDS: chronic coronary disease; echocardiography; stress echocardiography; coronary angiography; systolic and diastolic function.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внедрение современных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) привело к тому, что многие пациенты после проведенной реваскуляризации миокарда не имеют ишемии, при этом коронарная болезнь сердца (КБС) у них осталась. На основании этого на Европейском конгрессе кардиологов (ESC, 2019) в Париже, по аналогии с острым коронарным синдромом (ОКС), впервые был озвучен термин «хронические коронарные синдромы» и появились рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению ХКС, где представлены различные сценарии/группы развития этих состояний:

- 1 группа — пациенты с установленной КБС и стабильным болевым синдромом и/или одышкой;
- 2 группа — пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью (СН) или дисфункцией левого желудочка и подозрением на КБС;
- 3 группа — стабильные симптомные и бессимптомные пациенты, у которых прошло < 1 года после ОКС, или с недавней реваскуляризацией;
- 4 группа — стабильные симптомные и бессимптомные пациенты, у которых прошло > 1 года после установки диагноза или реваскуляризации;
- 5 группа — пациенты с болевым синдромом и подозрением на вазоспастическую стенокардию или микроваскулярную болезнь сердца;
- 6 группа — бессимптомные пациенты, у которых КБС была установлена при скрининге.

Все эти сценарии классифицируются как ХКС, но связаны с различными рисками для последующих сердечно-сосудистых событий, и риск их при этом со временем может измениться. Несомненно, что ОКС может осложнить течение каждого из этих клинических сценариев [2]. Вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий также может увеличиться при недостаточно контролируемых факторах риска, неоптимальной модификации образа жизни и медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации [3]. Однако вместе с тем риск сердечно-сосудистых событий может уменьшиться в результате успешной вторичной профилактики и адекватно проведенной ре-

васкуляризации. Исходя из этого, в рекомендациях ESC (2019) подчеркнуто, что ХКС определяются различными эволюционными периодами течения ИБС, исключая развитие ОКС [15].

Кроме клинической картины КБС, которая основана, в том числе, на клинической предтестовой вероятности, представленной в табл. 1, в современных рекомендациях ESC (2019) показана необходимость проведения инструментальных методов диагностики для верификации заболевания.

Для диагностики стабильной ИБС или ХКС используются как простые инструментальные методы исследования — электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), так и более сложные, требующие специально подготовленного персонала и современной аппаратуры, такие как стресс-эхокардиография, компьютерная томография коронарных артерий (КТА) и инвазивная коронароангиография (КАГ).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ ПОКОЯ

Согласно рекомендациям (ESC, 2019), ЭКГ в покое необходимо проводить у всех пациентов с болью в грудной клетке без явной несердечной причины (IC), а также, по возможности, следует регистрировать ЭКГ во время приступа или сразу после приступа стенокардии (IC) (табл. 2). При этом изменения сегмента ST, зарегистрированные во время наджелудочковых тахикардий, не должны быть использованы в качестве доказательства наличия у пациента с КБС (ШС). Но все же на ЭКГ покоя могут быть выявлены признаки хронической ИБС, такие как неспецифические нарушения процессов реполяризации (депрессия сегмента ST, зубец Т сглажен, отрицательный) или ранее перенесенный инфаркт миокарда (зубцы q/Q, QS) (рис. 1) [15].

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ

Суточное амбулаторное мониторирование ЭКГ не является методом первого выбора для верификации хронической КБС. Однако этот метод обследования необходимо применять у пациентов с болью в грудной клетке и подозрением на аритмии (IC). Дополнительно суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях целесообразно проводить у пациентов

Таблица 1

Предтестовая вероятность коронарной болезни сердца (ESC, 2019)

Возраст	Типичная боль		Атипичная боль		Нестенокардитическая боль		Одышка	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

	Неинвазивные исследования более эффективны (предтестовая вероятность > 15%)
	Неинвазивные исследования могут быть рассмотрены для подтверждения диагноза после оценки общей клинической вероятности, основанной на модификаторах (5–15%)

Таблица 2

Показания к проведению ЭКГ покоя у пациентов с подозрением на коронарную болезнь сердца (ESC, 2019)

Рекомендации	Класс	Уровень
ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется у всех пациентов с болью в грудной клетке без явной несердечной причины.	I	C
ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется у всех пациентов во время или сразу после эпизода стенокардии, что предположительно является показателем клинической нестабильности КБС.	I	C
Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время наджелудочковых тахикардий, не должны быть использованы в качестве доказательства КБС.	III	C

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

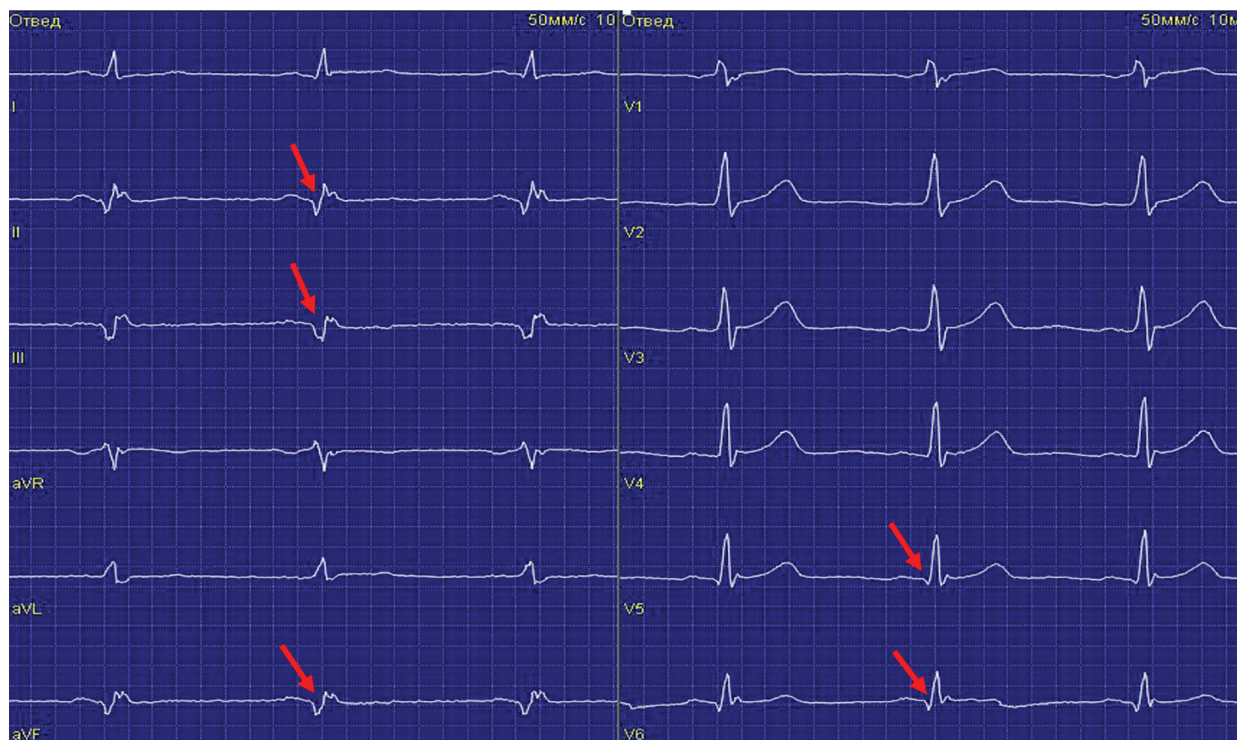


Рис. 1. Изменения на электрокардиограмме покоя у пациента с хронической коронарной болезнью сердца и перенесенным нижне-боковым инфарктом миокарда, произошедшим вследствие окклюзии правой коронарной артерии. Зубец Q в отведениях II, III, aVF, q V5–6 (обозначен стрелками), нарушение внутрижелудочковой проводимости

с подозрением на вазоспастическую стенокардию (IIa) (табл. 3). На рис. 2 представлен фрагмент суточного мониторинрования ЭКГ у пациента В., 73 лет, с диагнозом ИБС, постоянная форма фибрилляции предсердий, с жалобами на боли в грудной клетке ангинозного характера и выраженную одышку, возникающие при небольшой физической активности.

С помощью амбулаторного мониторинрования ЭКГ можно выявить признаки безболевого ишемии миокарда у пациентов с хронической КБС, но, как правило, это редко добавляет соответствующую диагностическую или прогностическую информацию, которая не может быть получена при нагрузочном тестировании [21].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ ТЕСТ С НАГРУЗКОЙ

Электрокардиографический тест с физической нагрузкой (ФН) у больных ИБС имеет низкую чувствительность, ограниченные возможности метода, следовательно, в качестве теста выбора первой линии рекомендуется проведение неинвазивного визуализирующего стресс-теста [1, 5, 14, 15, 24]. В таблице 4 представлены изменения в показаниях к применению стресс-ЭКГ-тестов (рекомендации 2013 года (ESC, 2013)). В настоящее время ЭКГ-тесты могут рассматриваться в качестве альтернативы диагностики ИБС в некоторых случаях, как например, если тесты с визуализацией недоступны в лечебном учреждении, учитывая

Таблица 3

Показания к проведению амбулаторного (суточного) мониторинрования ЭКГ у пациентов с подозрением на коронарную болезнь сердца (ESC, 2019)

Рекомендации	Класс	Уровень
Амбулаторное мониторинрование ЭКГ рекомендуется у пациентов с болью в грудной клетке и подозрением на аритмии.	I	C
Амбулаторное мониторинрование ЭКГ желательно в 12 отведениях, следует рассмотреть у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию.	IIa	C
Амбулаторное мониторинрование ЭКГ не рекомендовано использовать в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на хроническую КБС.	III	C

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

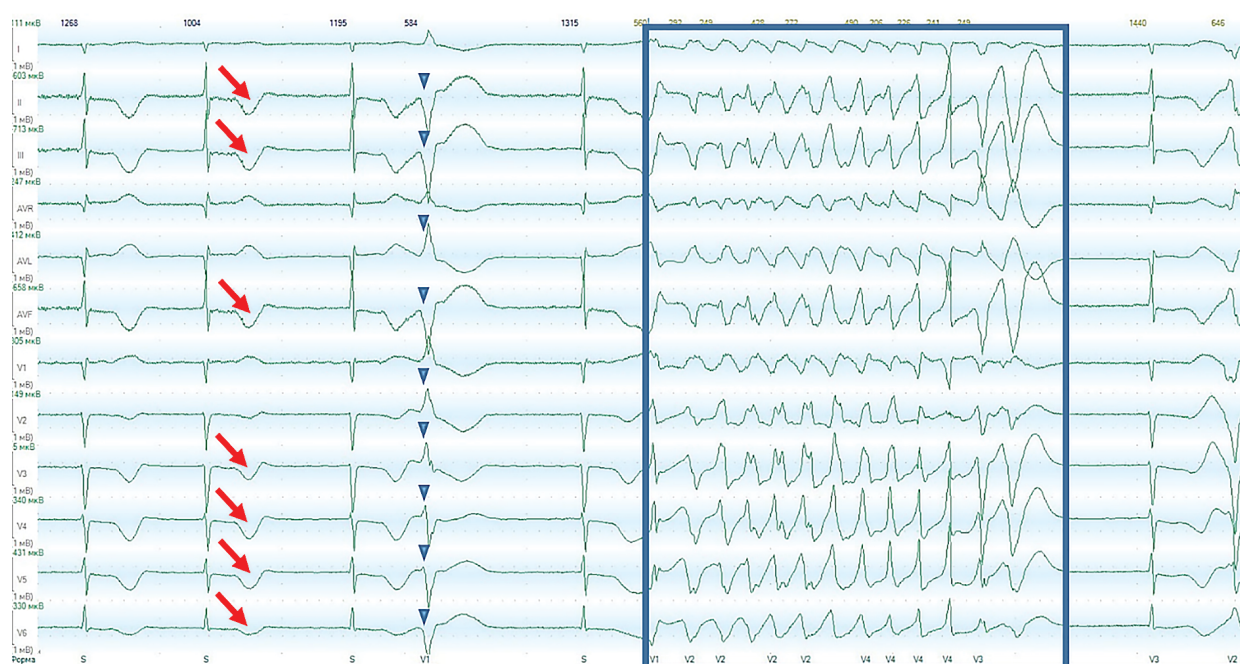


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторинрования ЭКГ пациента В., 73 лет, с изменениями на ЭКГ в виде отрицательного зубца Т (показано стрелками) и с нарушениями ритма по типу желудочковой экстрасистолии (показано треугольниками), эпизодов желудочковой тахикардии (в прямоугольнике)

все риски ложноотрицательных и ложноположительных результатов теста [14].

Таблица 4

Изменения в показаниях к проведению ЭКГ-теста с нагрузкой

ESC 2013	Класс
ЭКГ с нагрузкой рекомендуется в качестве первоначального теста для установления диагноза стабильной ИБС у пациентов с симптомами стенокардии и промежуточной предстесовой вероятностью (15–65%), без антиишемических препаратов, если нет изменений на ЭКГ, которые делают ЭКГ не оцениваемой.	I
ЭКГ с нагрузкой следует учитывать у пациентов, находящихся на лечении, для оценки динамики симптомов и ишемии.	IIa
ESC 2019	
ЭКГ с нагрузкой рекомендуется для оценки толерантности к нагрузкам, симптомов, аритмии, реакции АД и риска событий.	I
ЭКГ с нагрузкой можно рассматривать как альтернативный тест для исключения КБС, когда другие неинвазивные или инвазивные методы недоступны.	IIb
ЭКГ с нагрузкой можно рассматривать у пациентов на лечении, для оценки клинических симптомов и ишемии.	IIb

Примечание: АД — артериальное давление, КБС — коронарная болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

Применение ЭКГ с ФН может быть также рассмотрено у отдельных пациентов для того, чтобы дополнить клиническую картину. Согласно рекомендациям ESC (2019) нагрузочный ЭКГ-тест может быть показан для оценки симптомов, изменений сегмента ST, толерантности к ФН, возможности возникновения аритмий, реакции артериального давления и риска событий. Так, у пациента М., 62 лет, с жалобами на одышку и нарушения ритма, возникающие во время ФН, при велоэргометрии были выявлены следующие изменения: низкая толерантность к ФН (50 Вт), клинические симптомы (одышка, «перебои в сердце») и ЭКГ-изменения в виде желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы (рис. 3). В последующем, при



Рис. 3. Электрокардиограмма пациента М., 62 лет. На высоте нагрузки одиночная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолы (внизу — показано стрелками)

КАГ выявлено многососудистое поражение коронарных артерий.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Согласно рекомендациям (ESC, 2019), ультразвуковое исследование сонных артерий должно рассматриваться и выполняться подготовленным специалистом для выявления атеросклеротических бляшек у пациентов с подозрением на хроническую КБС без известного атеросклеротического заболевания (IIa, C; табл. 5) [15]. Частота встречаемости атеросклеротического поражения некоронарных артерий у пациентов с КБС не превышает 10–15% случаев и возрастает с увеличением тяжести КБС. Приводятся данные о том, что у пациентов с КБС каротидные стенозы <50% были выявлены в 90% случаев, тогда как стенозы 50–99% составляли лишь 5,5% и 2,2% случаев, для одно- и двусторонних поражений, соответственно [6]. Односторонние окклюзии сонных артерий в данном исследовании регистрировались в 1,5% случаев. Напротив, у пациентов с тяжелыми стенозами периферических артерий частота встречаемости ИБС составляет 60–70% (ESC, 2017) [4, 9]. При этом данные исследования AMERICA (2016) не подтвердили прогностической ценности активного выявления мультифокального атеросклероза у пациентов с КБС, не имеющих показаний к коронарному шунтированию (КШ), в связи с чем систематический скрининг бессимптомного поражения некоронарных артерий не рекомендован у пациентов с КБС. Однако эксперты отмечают, что в ряде случаев выявление стенозирующего поражения периферических артерий может быть полезным для

стратификации риска, например, для определения стратегии дезагрегантной терапии у пациентов через 12 мес. после стентирования коронарных артерий [10].

При планировании операции КШ у пациентов с тяжелыми каротидными стенозами и симптомами церебральной ишемии может быть рассмотрена превентивная реваскуляризация сонных артерий [6]. На рис. 4 приведены данные ультразвукового исследования сонных артерий у пациентов с КБС.

В другом случае, на рис. 5, приведен пример успешной превентивной реваскуляризации 1-го сегмента правой подключичной артерии у пациента, перенесшего впоследствии операцию КШ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

В настоящее время ЭхоКГ покоя рекомендуется как первоначальный диагностический тест у пациентов с подозрением на КБС (ESC, 2019) и предоставляет существенную информацию о функции и анатомии сердца. В табл. 5 представлены рекомендации к проведению ЭхоКГ у пациентов с подозрением на КБС.

Итак, наиболее доступный в клинической практике метод, такой как трансторакальная ЭхоКГ, рекомендовано проводить, в первую очередь, для исключения альтернативных причин стенокардии. Так, на рис. 6 представлены ЭхоКГ-данные пациентки К., 58 лет, с жалобами на одышку, дискомфорт за грудиной. Диагноз ИБС пациентке поставлен на основании клинических симптомов и данных ЭКГ (депрессия сегмента ST, отрицательный зубец T). Однако на ЭхоКГ покоя визуализируется гипертрофия стенок левого желудочка

Таблица 5

Показания к диагностическому тесту у пациентов с подозрением на хроническую коронарную болезнь сердца (ESC, 2019)

Рекомендации	Класс	Уровень
Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется всем пациентам для: (1) исключения альтернативных причин стенокардии; (2) идентификации регионального нарушения движения стенок, наводящего на мысль о КБС; (3) измерения фракции выброса левого желудочка с целью стратификации риска; (4) оценки диастолической функции.	I	B
УЗИ сонных артерий должно рассматриваться и выполняться подготовленным специалистом для выявления бляшек у пациентов с подозрением на хроническую КБС без известного атеросклеротического заболевания.	IIa	C
МРТ может рассматриваться у пациентов с неокончательным эхокардиографическим исследованием.	IIb	C

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, УЗИ — ультразвуковое исследование сонных артерий, МРТ — магнитно-резонансная томография.

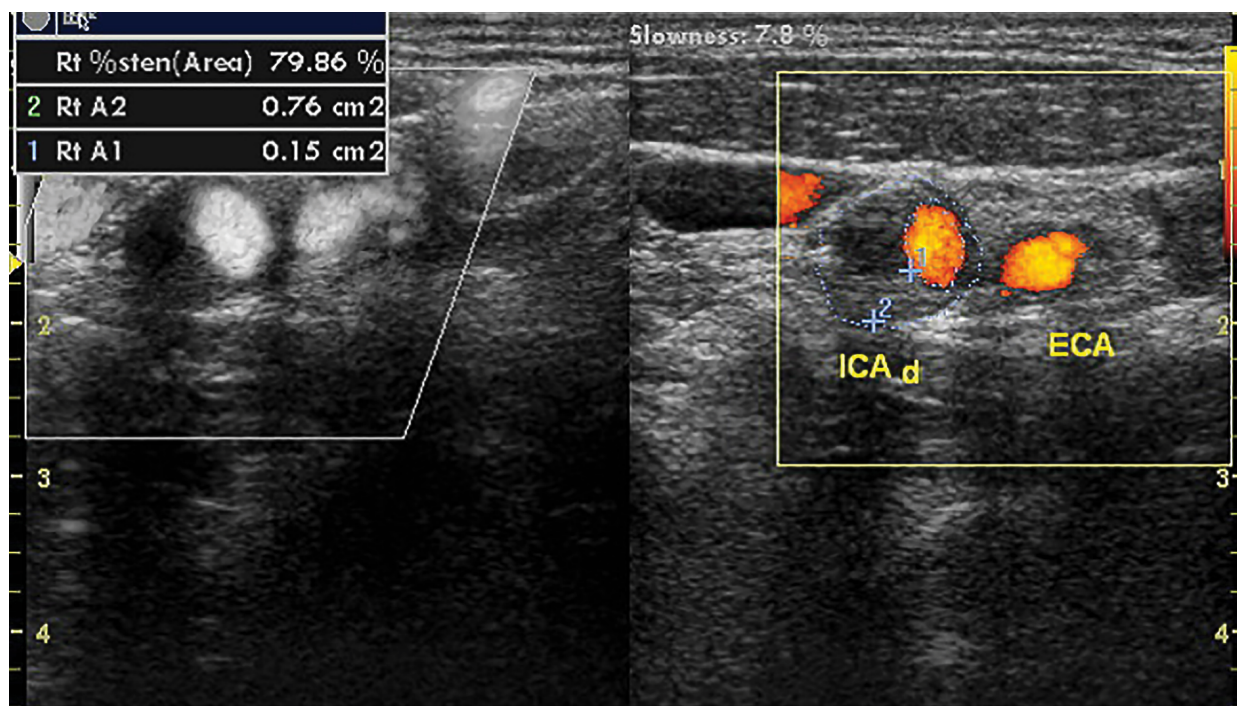


Рис. 4. Эхограммы пациентов с хронической коронарной болезнью сердца. Слева — стеноз 80% правой внутренней сонной артерии у пациента П., 58 лет; справа — окклюзия левой общей сонной артерии у пациента С., 53 лет.

ICA_d — правая внутренняя сонная артерия,
 ECA — наружная сонная артерия,
 A.CAR.E.S. — левая наружная сонная артерия,
 A.CAR.I.S. — левая внутренняя сонная артерия.

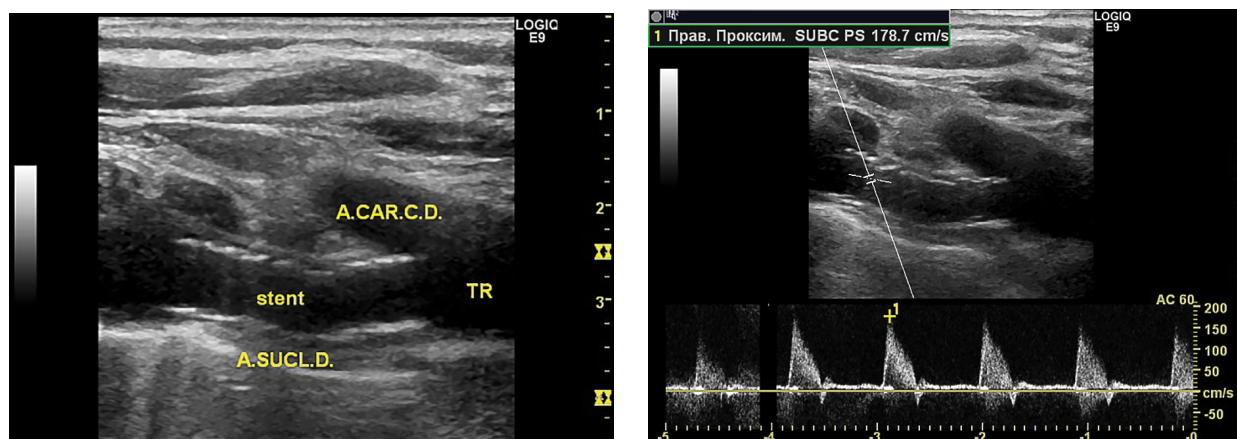
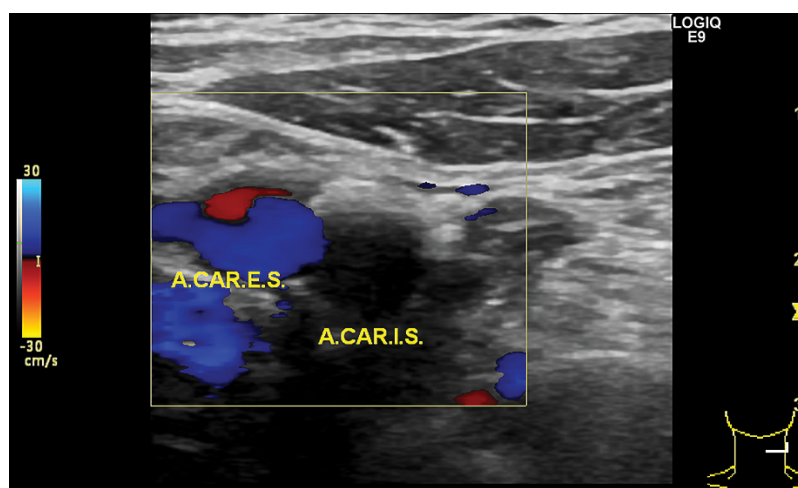


Рис. 5. Эхограмма пациента Н., 57 лет, направленного на аортокоронарное шунтирование, после превентивного стентирования правой подключичной артерии. Слева — нормально расположенный стент без признаков рестеноза; справа — магистральный кровоток в стенте с нормальными количественными характеристиками. A.CAR.C.D. — правая общая сонная артерия, A.SUCL.D. — правая подключичная артерия, TR — брахиоцефальный ствол, stent — стент

(ЛЖ) и среднежелудочковая обструкция как вариант гипертрофической кардиомиопатии.

На ЭхоКГ покоя возможна визуализация регионального нарушения движения стенок, наводящая на мысль о КБС у пациента, и в связи с этим необходимо определиться с балльной оценкой того или иного сегмента. Сегментарное кровоснабжение ЛЖ представлено на

рис. 7 [1] в соответствии с международными рекомендациями [16, 17, 19]. На ЭхоКГ покоя можно визуализировать осложнения хронической КБС, например, постинфарктная аневризма ЛЖ (рис. 9, слева). Несмотря на то что в недавних европейских рекомендациях (Lang R.M. et al., 2015), не предлагалось проводить отдельную классификацию в зависимости от

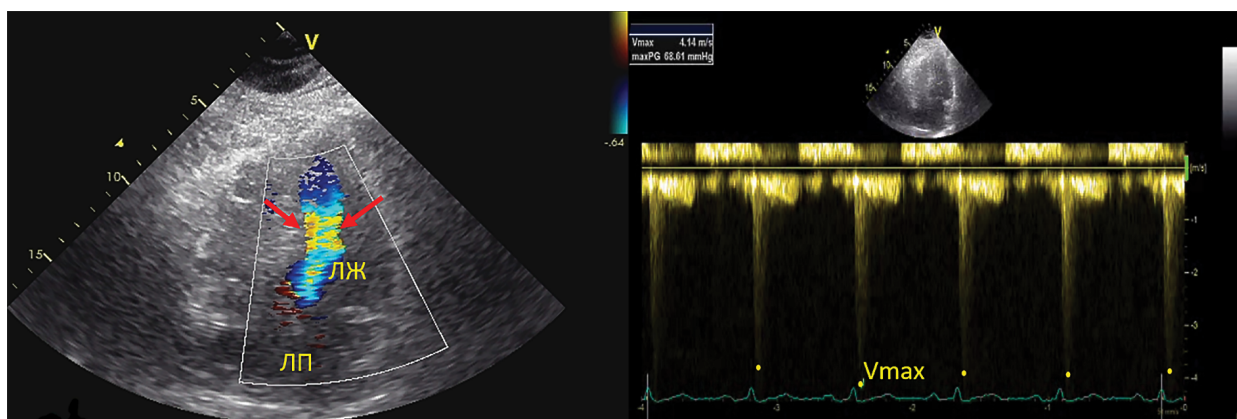


Рис. 6. Данные эхокардиографии пациентки К., 58 лет. Слева — в верхушечном четырехкамерном сечении визуализируется выраженная симметричная гипертрофия стенок и турбулентный кровоток в средней части левого желудочка. Справа — градиент среднежелудочковой обструкции составляет 68,6 мм рт. ст.

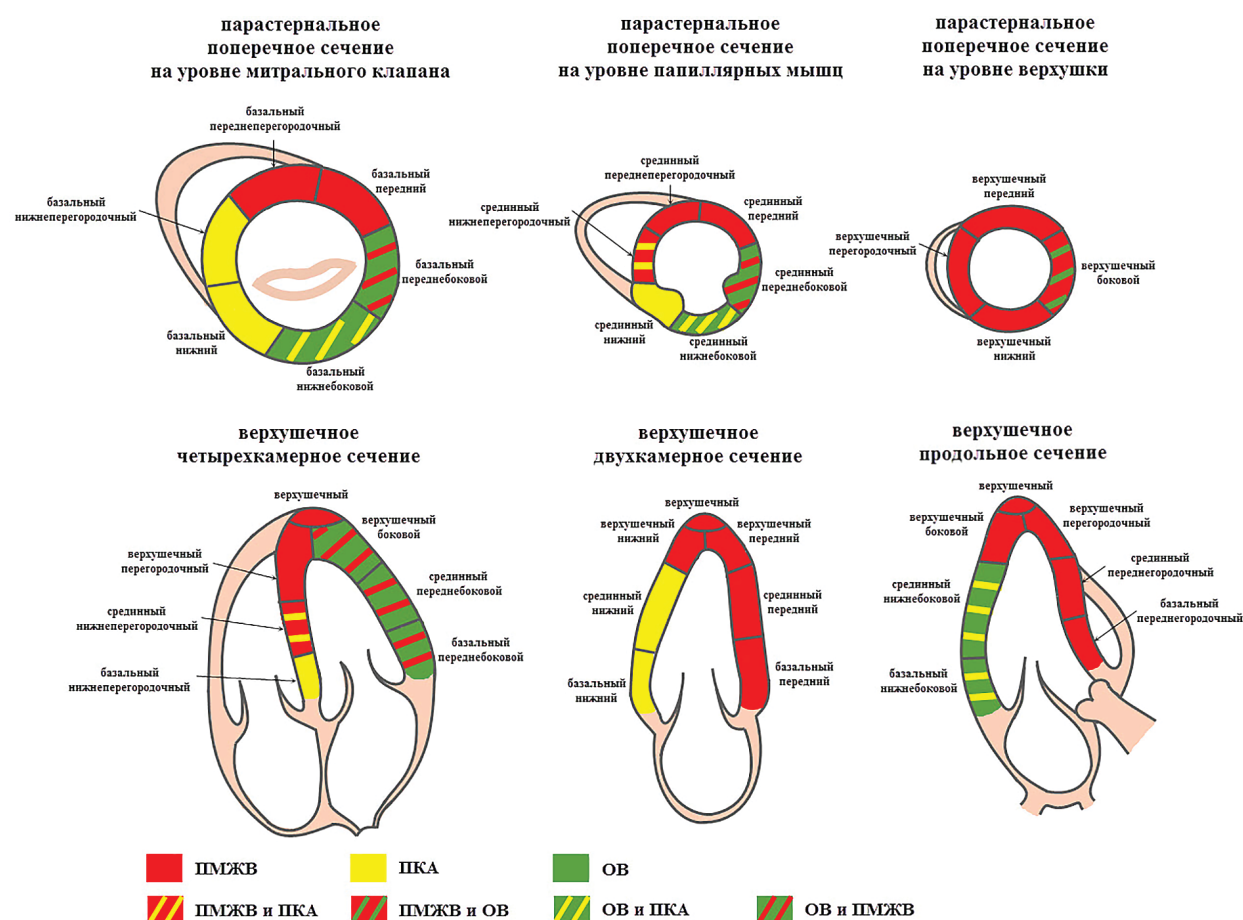


Рис. 7. Сегментарное кровоснабжение левого желудочка. ОВ — огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ПКА — правая коронарная артерия

присутствия аневризмы, в рекомендациях ASE (2020) отмечено, что ее наличие следует указывать, когда она очевидна, по причине прогностических и терапевтических последствий. В рекомендациях ASE (2020) предложено следующее сегментарное обозначение:

- нормокинезия или гиперкинезия = 1 (систолическое увеличение толщины > 50%);
- гипокинезия = 2 (< 40%);
- тяжелая гипокинезия или акинезия = 3 (систолическое утолщение < 10%);
- дискинезия (парадоксальное систолическое движение) = 4;
- аневризма (диастолическая деформация) = 5 [19].

При рутинном ЭхоКГ-исследовании оцениваются 16 сегментов 17-сегментной модели. Вместе с тем следует принимать во внимание неравномерность распределения массы миокарда по сегментам, которая имеет место при использовании только 16 сегментов. 17-й («истинно верхушечный») сегмент не контактирует с полостью ЛЖ, поэтому оценка его сократимости не проводится. Однако 17-сегментная схема рекомендуется, если оценивается перфузия

миокарда или если эхокардиография сравнивается с другими методами визуализации [17, 22]. На основании сегментарной оценки ЛЖ для характеристики объема поражения ЛЖ рассчитывают индекс локальной сократимости (ИЛС), который получается путем деления суммы баллов отдельных сегментов на количество визуализируемых сегментов:

$$\text{ИЛС} = \frac{\text{Сумма баллов}}{\text{Число оцененных сегментов.}}$$

С этим же намерением используется показатель площади пораженного миокарда (ППМ), который рассчитывается как доля площади пораженного миокарда, выраженная в процентах:

$$\text{ППМ} = \frac{\text{Число пораженных сегментов}}{\text{Число оцененных сегментов.}}$$

В соответствии с рекомендациями ESC (2019), ЭхоКГ покоя должна проводиться для измерения фракции выброса (ФВ) ЛЖ с целью стратификации риска у пациентов с КБС (рис. 8, сверху). Согласно ESC (2016), рекомендуется определять ФВ по модифицированному биплановому методу Simpson. Необходи-

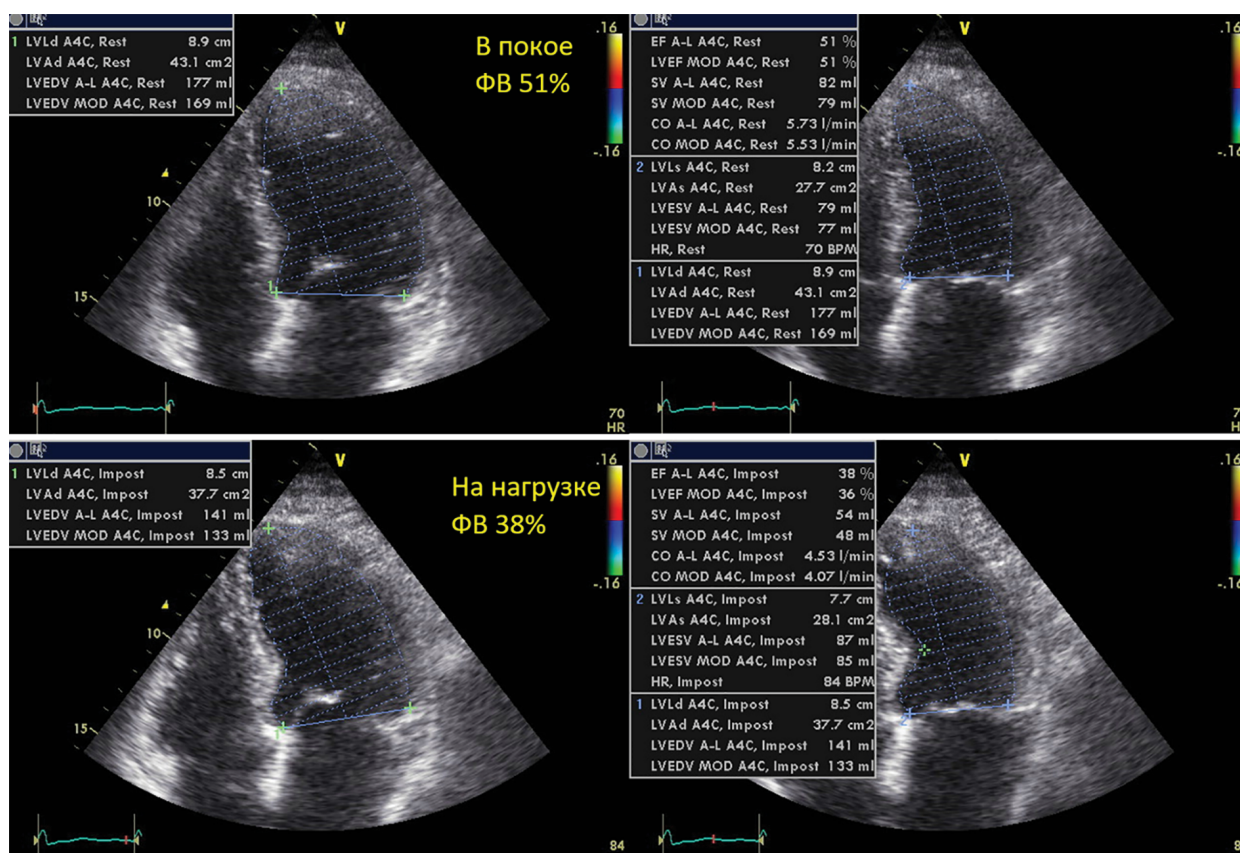


Рис 8. Измерение фракции выброса левого желудочка с целью стратификации риска у пациента с перенесенным ранее инфарктом миокарда. Вверху — измерение фракции выброса левого желудочка в В-режиме в покое (EF 51%). Внизу — измерение фракции выброса левого желудочка в В-режиме на высоте физической нагрузки (EF 38%)

мо подчеркнуть, что ФВ можно определять не только с помощью В-режима, где нижние границы по рекомендациям Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ASE/EACVI, 2015) составляют 52% для мужчин и 54% у женщин [16]. В последние годы появились новые исследования, такие как WASE (World Alliance Societies of Echocardiography, 2019), где получены более высокие значения нижней границы нормы для ФВ (57% для мужчин и 58% у женщин) [7].

В клинической практике, имея возможности и используя 3D-датчик, у пациентов с хронической КБС желательно определять ФВ методом Триплан (рис. 9, слева) и/или в 4D-режиме (рис. 9, справа), и в норме, согласно рекомендациям EACVI (2017), она должна составлять более 54% у мужчин и 57% у женщин.

На сегодняшний день кроме ФВ существуют другие возможности измерения сократимости, такие как деформация (продольный, радиальный, циркулярный Strain), при этом глобальная продольная деформация (GLS) является наиболее изученным и клинически используемым применением неинвазивной эхокардиографии в режиме Speckle Tracking (рис. 9). Клиническое преимущество GLS заключается в том, что она может обнаруживать раннюю дисфункцию миокарда до того, как произойдет какая-либо явная сердечная дисфункция, особенно при заболеваниях, при которых отмечается высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а традиционные эхокардиографические параметры, такие как ФВ, являются нормальными [8]. Согласно международным рекомендациям ASE/EACVI (2015), глобальная продольная деформация как для левого, так и правого желудочка в норме должна составлять более 20%. В исследованиях отмечено, что оптимальное значение GLS для прогнозирования значимого поражения коронарных артерий составило 15,6% при высокой чувствительности, специфичности и точности — 93,1%, 81,8% и 90% [23].

И, наконец, ЭхоКГ покоя должна проводиться у пациентов с хронической КБС для оценки диастолической функции. В соответствии с рекомендациями [18] при оценке диастолической функции следует учитывать клинический статус обследуемого, в связи с чем выделяют две группы пациентов:

- Первая группа включает пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ (ФВ > 50%) и без заболеваний миокарда (рис. 10).
- Вторая группа — это пациенты со сниженной ФВ (< 50%), либо лица со структурным заболеванием сердца, в том числе, с нормальной ФВ (рис. 11).

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Итак, диагностика хронической КБС начинается с неинвазивных визуализирующих стресс-тестов у пациентов с симптомами, у которых обструктивная КБС не может быть исключена только клинической оценкой — стресс-ЭхоКГ или компьютерной томографией коронарных артерий. Выбор первоначального диагностического теста основывается на клинической вероятности КБС (табл. 6) и других характеристиках пациента, влияющих на возможность проведения теста, местном опыте и доступности исследования.

Визуализация всех сегментов в покое и во время стрессовой нагрузки является оптимальной для определения степени индуцируемой ишемии. Если пациент способен выполнять нагрузку, то он должен быть проверен именно с помощью теста с ФН, поскольку это дает полезную информацию о функциональном состоянии всего организма. Фармакологическая стресс-ЭхоКГ не способна повторить сложные гемодинамические и нейрогормональные изменения, которые могут быть вызваны ФН. Изображения удовлетворительного качества, полученные во время или сразу после нагрузки (в течение 1–2 минут), следует считать диагностически значимыми [19]. При неудовлетворительном качестве визуализации рекомендуется использование контрастных препаратов всякий раз, когда два или более смежных сегмента или любая коронарная территория не могут быть адекватно визуализированы [20].

Требование к экспертизе и субъективность визуальной оценки движения стенки ЛЖ изначально при стресс-ЭхоКГ послужили стимулом для исследования количественных методов. Кроме того, количественный анализ может повысить чувствительность выявления ИБС. Измерение объемов ЛЖ и ФВ обычно не используется в большинстве стресс-лабораторий из-за нехватки времени и проблем с воспроизводимостью при стрессе, когда изображения технически сложны. Тем не менее, в отдельных случаях измерение ФВ и конечного

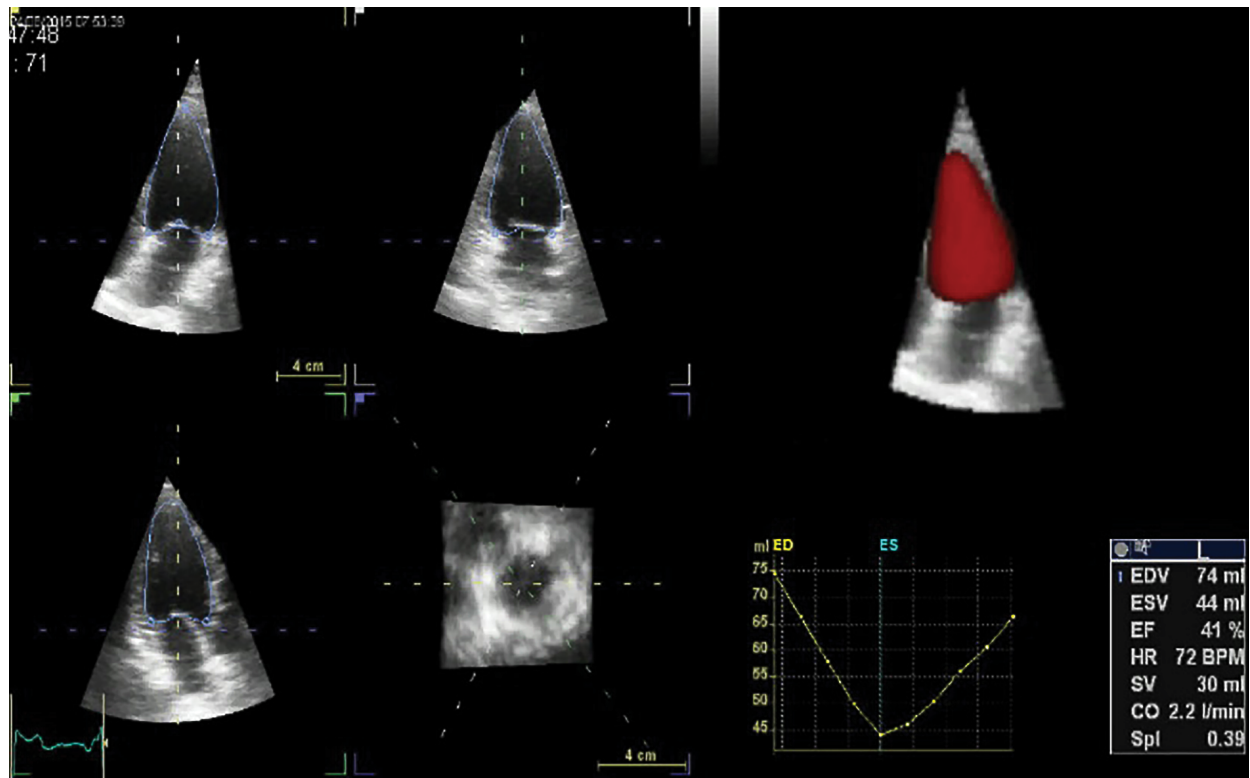
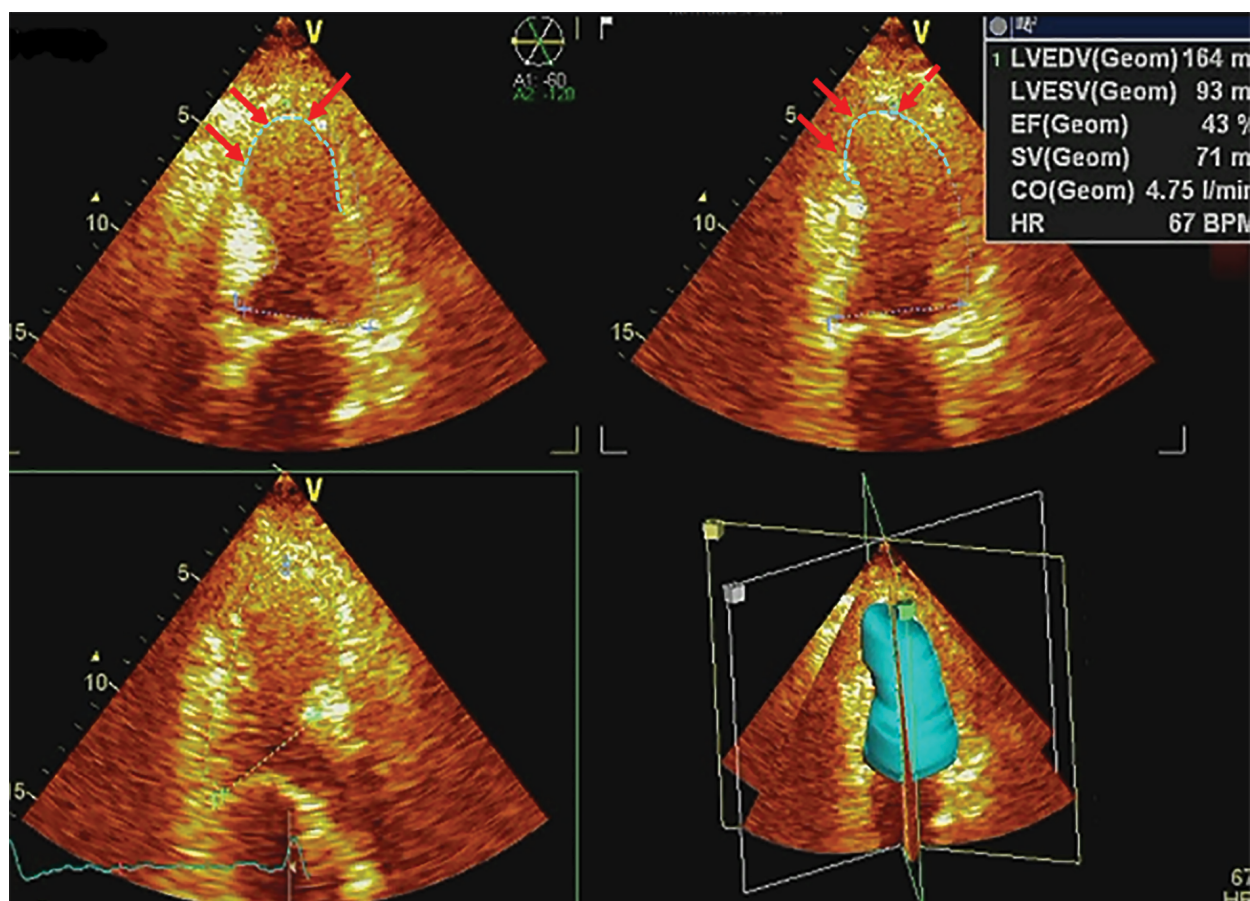


Рис. 9. Эхокардиография у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца и перенесенным ранее инфарктом миокарда. Слева — измерение глобальной сократимости методом Триплан (ФВ 43%) и нарушение локальной сократимости в виде аневризмы верхушки (показано стрелками). Справа — измерение фракции выброса левого желудочка в 4D-режиме (EF 41%) у пациента М., 70 лет

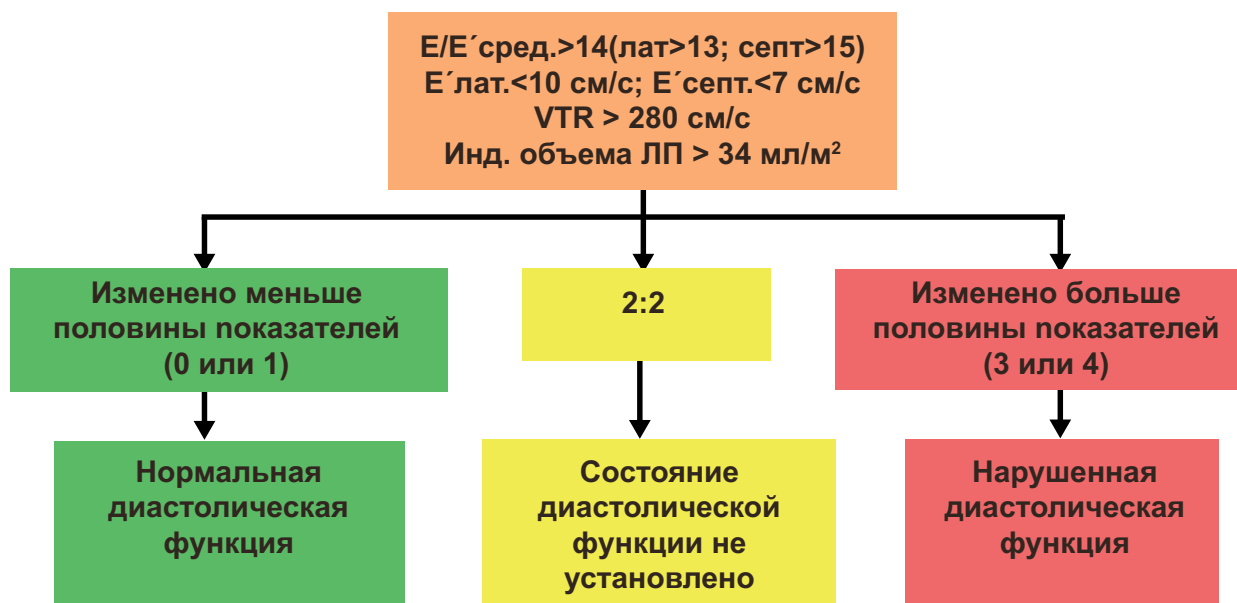


Рис. 10. Алгоритм оценки диастолической функции у пациентов с сохранной (нормальной) фракцией выброса. E' лат./E' септ. — максимальная скорость раннего диастолического наполнения латеральной/септальной части кольца митрального клапана. E' сред. — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана, ЛП — левое предсердие, VTR — максимальная скорость струи трикуспидальной регургитации

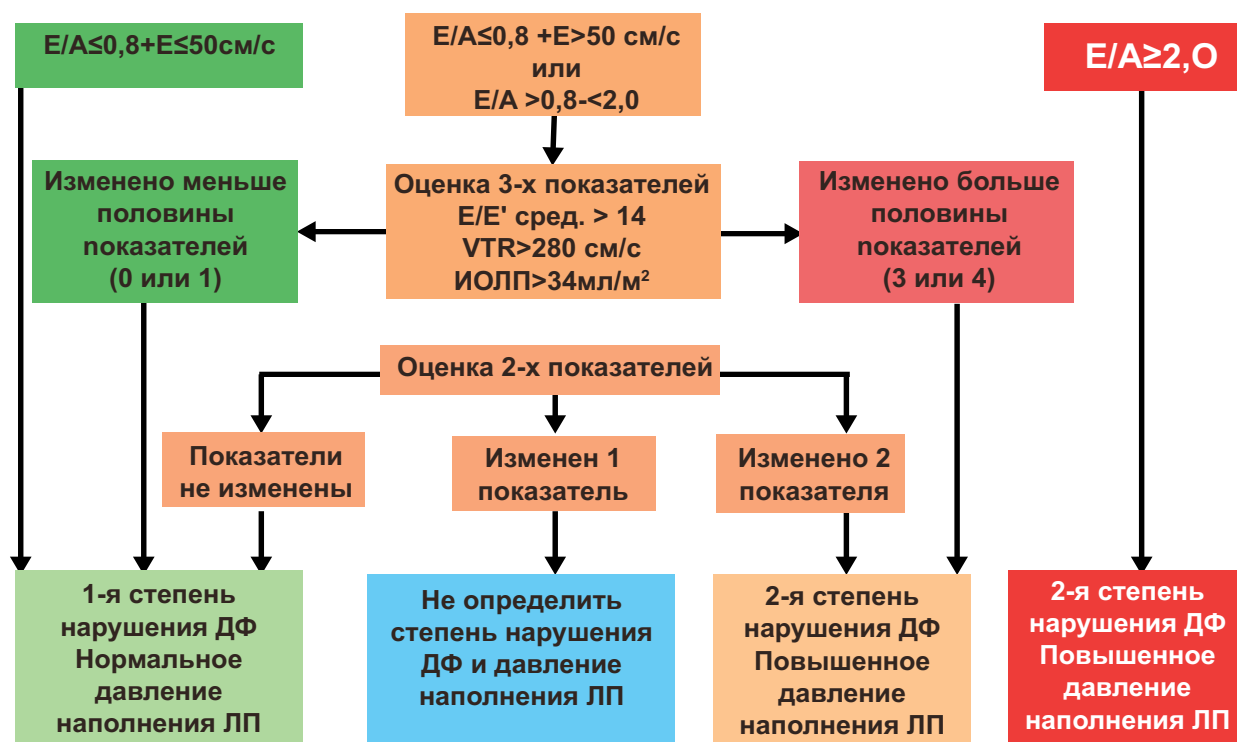


Рис. 11. Алгоритм оценки диастолической функции у пациентов со сниженной фракцией выброса или со структурным заболеванием сердца. E — максимальная скорость раннего быстрого наполнения левого желудочка, A — максимальная скорость позднего предсердного наполнения левого желудочка, ДФ — диастолическая функция. Остальные обозначения, как на рис. 1

систолического объема может служить подтверждением аномальной глобальной реакции на стресс-тест. Так, на рис. 9 показано ухудшение сократительного резерва у паци-

ента с перенесенным ранее инфарктом миокарда, а именно отсутствие прироста и снижение ФВ с 51 % до 38 % на фоне нагрузочного теста.

Таблица 6

Базовые тесты, диагностика, оценка риска. Роль врача-диагноста (ESC, 2019)

Неинвазивные функциональные визуализирующие тесты или коронарная КТА рекомендуются в качестве первоначального теста для диагностики КБС у пациентов с симптомами, у которых обструктивная КБС не может быть исключена только клинической оценкой	I
Выбор первоначального диагностического теста основывается на клинической вероятности КБС и других характеристиках пациента, влияющих на возможность проведения теста, местном опыте и доступности исследования	I
Функциональные визуализирующие тесты рекомендуются для выявления ишемии миокарда, если коронарная КТА показала неопределенную функциональную значимость или оказалась недиагностической	I
Инвазивная ангиография рекомендуется в качестве альтернативного теста для диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью и тяжелыми симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, или типичным болевым синдромом при низком уровне ФН и клинической оценкой высокого риска развития неблагоприятных событий. Инвазивные функциональные тесты должны быть доступны и использоваться для оценки стенозов перед реваскуляризацией, кроме стенозов высокой степени (>90%)	I
Инвазивная коронарная ангиография с доступностью инвазивной функциональной оценки должна рассматриваться для подтверждения диагноза КБС у пациентов с неопределенными результатами неинвазивных тестов	IIa
Коронарную КТА следует рассматривать как альтернативу инвазивной ангиографии, если другие неинвазивные тесты дают противоречивые или неинформативные результаты	IIa

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КТА — компьютерная томография коронарных артерий.

Оценить контрактильный резерв на фоне ФН возможно и с помощью дополнительного измерения глобальной продольной деформации, как показано на рис. 12.

Оценка диастолической функции при стресс-тесте также может быть полезна для оценки пациентов с необъяснимой одышкой. Параметры диастолической функции, которые должны быть получены на ФН, такие же, как в покое, и включают скорости пиков Е и А на митральном клапане, скорости Е' на митральном кольце и пиковую скорость струи трикуспидальной регургитации (IIa, B). Увеличение $E/E'_{\text{сред.}} > 14$ и $E/E'_{\text{септ.}} > 15$ при ФН коррелирует с увеличением давления наложения ЛЖ.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может рассматриваться у пациентов с подозрением на ИБС в том случае, когда ЭхоКГ (в том числе с использованием контраста) не дает оптимальных результатов [12]. С помощью МРТ можно получить полезную информацию об анатомии сердца и систолической (глобальной и локальной) функции сердца, аналогичную той, которая получена на эхокардиограмме.

Итак, анатомическая неинвазивная оценка путем визуализации просвета и стенки коронарной артерии с использованием внутривенного контрастного вещества может быть выполнена с помощью КТА, которая

обеспечивает высокую точность обнаружения обструктивных коронарных стенозов, определенных инвазивной ангиографией, поскольку оба теста основаны на анатомии. Однако при визуальном осмотре стенозы, которые оцениваются в 50–90%, не обязательно являются функционально значимыми, то есть они не всегда вызывают ишемию миокарда [14]. И поэтому неинвазивное или инвазивное функциональное тестирование рекомендуется для дальнейшей оценки ангиографического стеноза, выявленного с помощью коронарной КТА или инвазивной коронарной ангиографии, если только с помощью инвазивной КАГ не выявлен стеноз очень высокого класса (стеноз диаметра >90%). Наличие или отсутствие необструктивного коронарного атеросклероза на коронарной КТА дает прогностическую информацию и может использоваться для оснований последующей профилактической терапии [13]. В исследованиях показано, что у пациентов с многососудистой коронарной болезнью сердца, коронарная КТА, дополненная оценкой фракционного резерва кровотока (FFR на основе КТ), не уступала инвазивной коронарографии с FFR для принятия решений и определения целей последующей реваскуляризации [9].

J. Knuuti et al. (2018) отмечают, что основная причина широкого применения КТА в высокой отрицательной прогностической ценности исследования, то есть отрицательный результат КТА может с высокой степе-

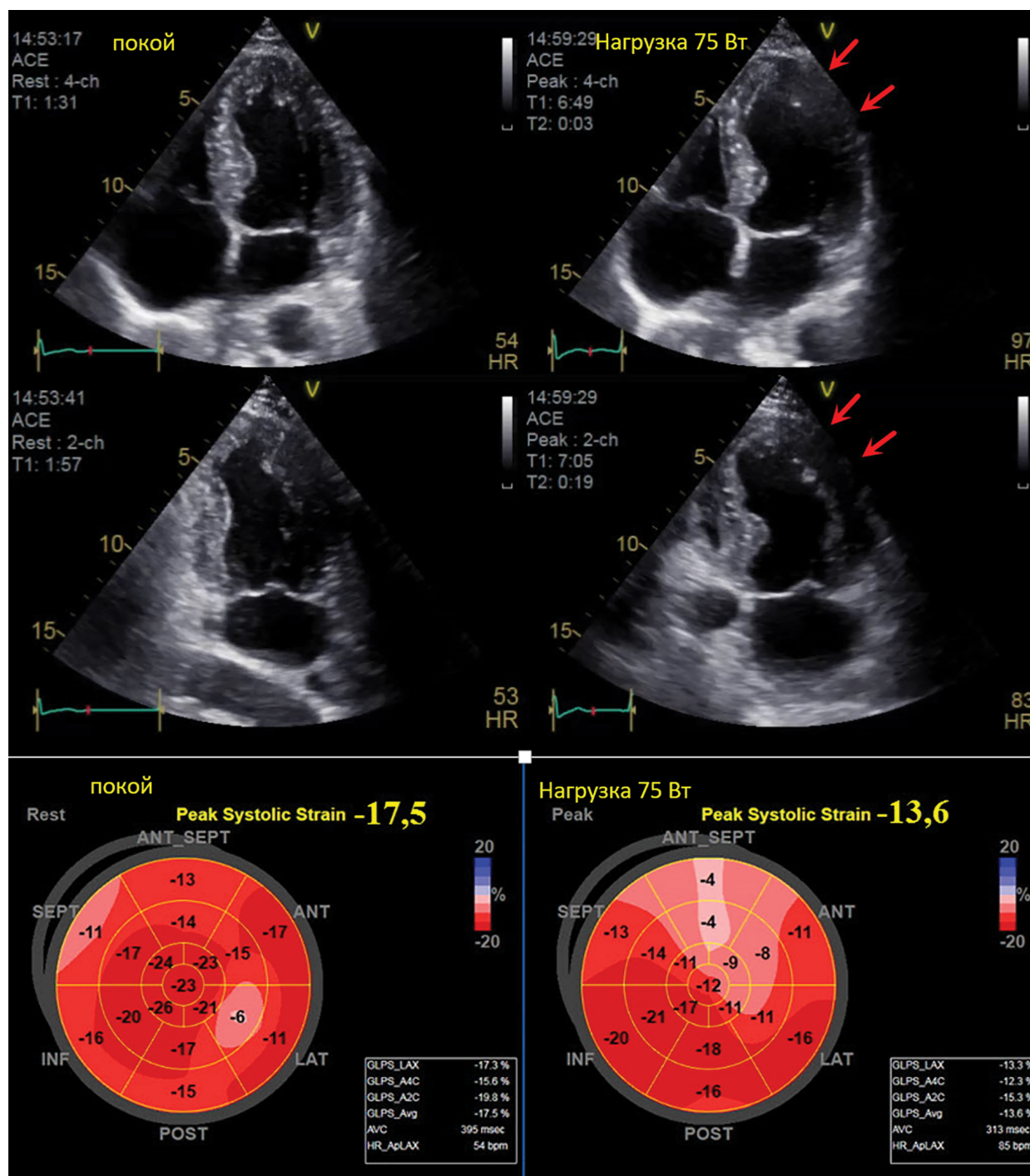


Рис. 12. Усугубление зон нарушения локальной сократимости (показано стрелками), отсутствие прироста и снижение глобальной продольной деформации (CLS) у пациента В., 73 лет с хроническим коронарным синдромом

нюю достоверности исключить анатомически значимую КБС у пациентов с умеренной предтестовой вероятностью заболевания. В этой связи у лиц с высокой вероятностью КБС применение КТА становится менее целесообразным. В этой же работе авторы отмечают достаточно низкую специфичность КТА в отношении функционально значимых поражений коронарных артерий — 53 %. Наконец, следует отметить, что рекомендации

Национального института здравоохранения (NICE, 2016) предлагают вовсе исключить оценку предтестовой вероятности КБС и в качестве метода первой линии использовать КТА, а вторым шагом — функциональные тесты. Авторы обосновывают свой подход тем, что таблицы предтестовой вероятности КБС, включенные в современные рекомендации, основываются на относительно неактуальных данных. На этом фоне первооче-

редной задачей визуализации может быть точное исключение анатомической КБС, которое и обеспечивает КТА [11, 12]. Таким образом, эксперты ESC (2019) рассматривают КТА как метод выбора для пациентов с низкой клинической вероятностью КБС для исключения заболевания.

ИНВАЗИВНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ

В диагностических целях инвазивная КАГ может быть применена у пациентов с подозрением на КБС в случае неубедительных результатов неинвазивного тестирования. Кроме того, показанием к выполнению КАГ может служить высокий риск острого сердечно-сосудистого события, по данным неинвазивной оценки, для определения вариантов реваскуляризации.

Как отмечено в рекомендациях ESC (2019), инвазивную ангиографию рекомендуется использовать в качестве альтернативного теста для диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью и тяжелыми симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, или типичной стенокардией при незначительной нагрузке и клинически высоким риском развития неблагоприятных событий. Целесообразно сочетание традиционной КАГ с функциональными тестами у пациентов со стенозами 50–90% или многососудистым поражением, с учетом частого несоответствия ангиографической и гемодинамической тяжести коронарных стенозов. Было показано, что систематическая интеграция КАГ с оценкой FFR (рис. 13) приводит к изменениям в стратегии ведения 30–50% пациентов, проходящих плановое исследование. Следует подчеркнуть, что на настоящий момент инвазивная КАГ не должна проводиться пациентам со стенокардией, которые отказываются от инвазивных процедур или не планируют реваскуляризацию, а также если реваскуляризация не улучшит функциональное состояние или качество жизни.

БАЗОВЫЕ ТЕСТЫ И ОСНОВНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА КОРОНАРНУЮ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В таблице 6 определены базовые тесты для диагностики КБС. Инвазивная КАГ рекомендуется в качестве альтернативного теста для диагностики КБС у пациентов с высокой клинической вероятностью и тяжелыми симпто-

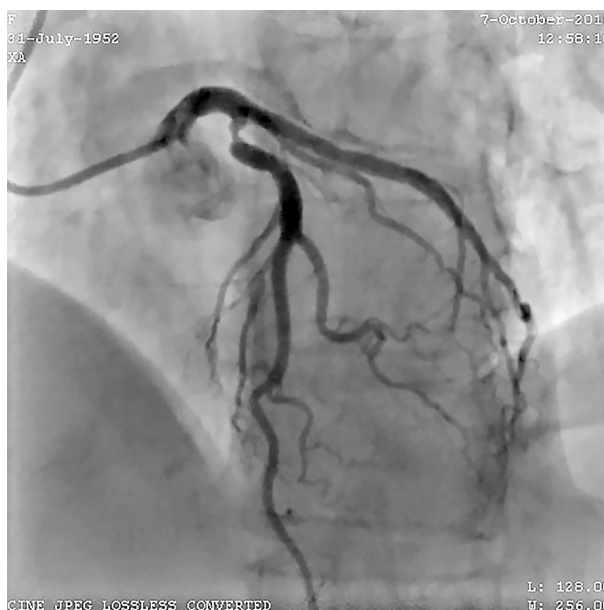


Рис. 13. Данные инвазивной ангиографии пациентки Т., 64 лет, с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Слева — ангиограмма, справа — снижение фракционного резерва кровотока (FFR) < 0,75

мами, рефрактерными к медикаментозной терапии или типичным болевым синдромом при низком уровне ФН и клинической оценкой высокого риска развития неблагоприятных событий. На рис. 14 представлен основной диагностический алгоритм у симптомных пациентов с подозрением на КБС с учетом клинической предтестовой вероятности, отмеченной в табл. 1, и модификаторов клинической вероятности хронической КБС. Здесь следует признать значимость функциональных диагностических методов и роль врача-диагноста. Так, согласно рекомендациям ESC (2019), уменьшает клиническую вероятность хронической КБС отрицательный стресс-ЭКГ тест с ФН и отсутствие кальция в коронарных артериях (0 баллов по шкале Агатстона), в то время как увеличивают эту вероятность изменения на ЭКГ покоя (зубец Q, сегмент ST/зубец Т), положительный стресс-ЭКГ тест с ФН и присутствие кальция на компьютерной томографии коронарных артерий.

Таким образом, для диагностики хронической КБС прежде всего используются неинвазивные функциональные визуализирующие тесты, такие как стресс-эхокардиография или коронарная КТА в качестве первоначальных тестов у пациентов с симптомами, у которых обструктивная КБС не может быть исключена только клинической оценкой. Инвазивные тесты, такие как КАГ, должны быть доступны и использоваться для оценки стенозов перед

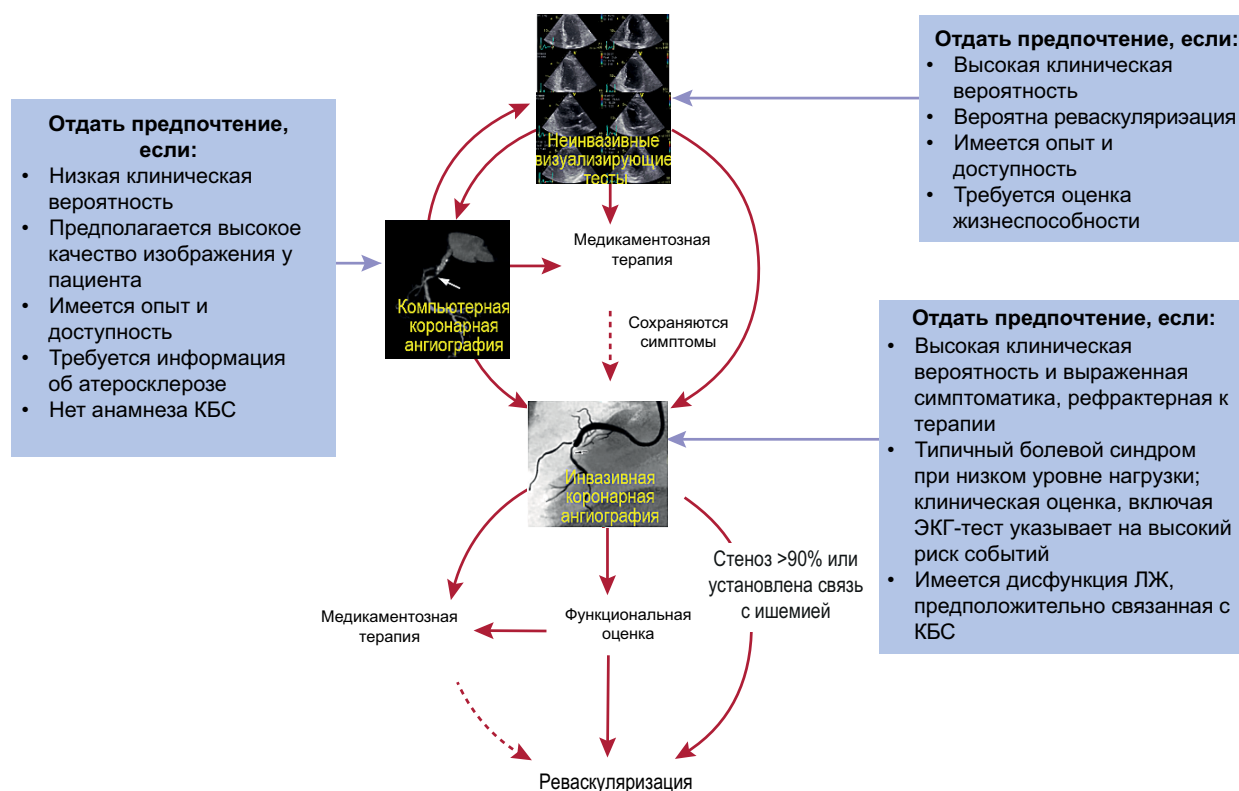


Рис. 14. Основной диагностический алгоритм у симптомных пациентов с подозрением на коронарную болезнь сердца (из J. Knuutti et al. [15], с изменениями)

реваскуляризацией, кроме стенозов высокой степени (>90%). При этом стенозы от 50 до 90% несомненно требуют дополнительных функциональных тестов и оценки гемодинамической значимости и, следовательно, КАГ должна проводиться с возможностью проведения оценки фракционного резерва кровотока (FFR), так как далеко не каждый стеноз является показанием к реваскуляризации коронарной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартош-Зеленая С.Ю. Нагрузочные тесты в клинической практике. Под ред. С.Ю. Бартош-Зеленой. СПб.: АРГУС; 2018.
2. Алекаян Б.Г., Алехин М.Н., Алшибая М.М., Андреев Д.А., Асланиди И.П., Бабенко С.И., Базаев В.А., Белкина М.В., Беспалова Е.Д., Богданов А.Р., Бокерия О.Л., Бузиашивили Ю.И., Бусленко Н.С., Васильева Е.Ю., Васюк Ю.А., Вишнякова М.В., Гиляров М.Ю., Горбачевский С.В., Грабская Е.А., Дарвиш Н.А.М.А. и др. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3-х томах. М.; 2011: 1.
3. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти — 2018. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019; 20(1): 64–88.
4. Смирнов В., Шаповалова А., Василенко В., Исламов Ф. Отдаленные последствия коронарной ангиопластики со стентированием у пациентов дорожной клинической больницы. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 19–22.
5. Холкина А.А., Ковалев Ю.Р., Исаков В.А., Гончар Н.О. Мышечный мостик и фистула коронарной артерии у больной со стенокардией. Педиатр. 2019; 10(2): 137–41. DOI: 10.17816/PED102137–141
6. Aboyans V., Ricco J., Bartelink M., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J., Czerny M. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Heart Journal. 2018; 39(9): 763–816.
7. Asch F.M., Miyosh T., Addetia K., Citro R., Daimon M., Desale S. et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. Journal

- of the American Society of Echocardiography. 2019; 32(11): 1396–1406.
8. Biering-Sorensen T., Hoffmann S., Mogelvang R., Zeeberg Iversen A., Galatius S., Fritz-Hansen T., Bech J., Jensen J.S. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7: 58–65.
 9. Collet C., Onuma Y., Andreini D., Sonck J., Pompilio G., Mushtaq S., La Meir M., Miyazaki Y. et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2018; 39: 3689–98.
 10. Collet J.P. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *International Journal of Cardiology*. 2016; 254: 36–42.
 11. Daly C., Norrie J., Murdoch D.L., Ford I., Dargie H.J., Fox K.; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur. Heart J*. 2003; 24: 532–40.
 12. Greenwood J.P., Ripley D.P., Berry C., McCann G.P., Plein S., Bucciarelli-Ducci C., Dall'Armellina E., Prasad A., Bijsterveld P., Foley J.R., Mangion K., Sculpher M., Walker S., Everett C.C., Cairns D.A., Sharples L.D., Brown J.M.; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 1051–60.
 13. Hoffmann U., Ferencik M., Udelson J.E., Picard M.H., Truong Q.A., Patel M.R., Huang M., Pencina M., Mark D.B., Heitner J.F., Fordyce C.B., Pellikka P.A., Tardif J.C., Budoff M., Nahhas G., Chow B., Kosinski A.S., Lee K.L., Douglas P.S., PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320–32.
 14. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P., Rutjes A.W.S., Juni P., Windecker S., Bax J.J., Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur. Heart J*. 2018; 39: 3322–30.
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020; 41: 407–77.
 16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afkalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28: 1–39 e14.
 17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber quantification Writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am. Soc. Echocardiogr*. 2005; 18: 1440–63.
 18. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. III, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Alexandru Popescu B., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2016; 17: 1321–60.
 19. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R., Sawada S.G. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography Journal of the American Society of Echocardiography. 2020; 33(1): 1–41.
 20. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; 27: 797–810.
 21. Pradhan R., Chaudhary A., Donato A.A. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am. J. Emerg. Med*. 2012; 30: 1042–7.
 22. Radwan H., Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart Journal*. 2017; 69(2): 95–101.
 23. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leeser M.A., Ver Lee P.N., Mccarthy P.A., Van't Veer M., Pijls N.H. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 55: 2816–21.

24. Zacharias K., Ahmed A., Shah B.N., Gurunathan S., Young G., Acosta D., Senior R. Relative clinical and economic impact of Exercise echocardiography vs. Exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study, *Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging*. 2017; 18: 195–202.

REFERENCES

1. Bartosh-Zelenaya S.J. Nagruzochnye testy v klinicheskoy praktike. [Stress-testing in clinical practice]. Pod red. S.J. Bartosh-Zelenoj. St. Petersburg: ARGUS Publ.; 2018. (In Russian).
2. Alekjan B.G., Alehin M.N., Alshibaja M.M., Andreev D.A., Aslanidi I.P., Babenko S.I., Bazaev V.A., Belkina M.V., Bepalova E.D., Bogdanov A.R., Bokerija O.L., Buziashvili Ju.I., Buslenko N.S., Vasil'eva E.Ju., Vasjuk Ju.A., Vishnjakova M.V., Giljarov M.Ju., Gorbachevskij S.V., Grabskaja E.A., Darvish N.A.M.A. i dr. Klinicheskaja kardiologija: diagnostika i lechenie. [Clinical cardiology: diagnosis and treatment]. 3-h tomah. Moskva; 2011: 1.
3. Nacional'nye rekomendacii po opredeleniju riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti — 2018. [National recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death-2018]. *Kardiologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2019; 20(1): 64–88.
4. Smirnov V., SHapovalova A., Vasilenko V., Islamov F. Otdalennye posledstviya koronarnoj angioplastiki so stentirovaniem u pacientov dorozhnoj klinicheskoy bol'nicy [Long-term consequences of coronary angioplasty with stenting in patients of a road clinical hospital]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2017; 2(3): 19–22. (In Russian).
5. Holkina A.A., Kovalev YU.R., Isakov V.A., Gonchar N.O. Myshechnyj mostik i fistula koronarnoj arterii u bol'noj so stenokardiej [Muscle bridge and fistula of the coronary artery in a patient with angina]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 137–41. DOI: 10.17816/PED102137–141. (In Russian).
6. Aboyans V., Ricco J., Bartelink M., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J., Czerny M. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), *European Heart Journal*. 2018; 39(9): 763–816.
7. Asch F.M., Miyosh T., Addetia K., Citro R., Daimon M., Desale S. et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019; 32(11): 1396–1406.
8. Biering-Sorensen T., Hoffmann S., Mogelvang R., Zeeberg Iversen A., Galatius S., Fritz-Hansen T., Bech J., Jensen J.S. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7: 58–65.
9. Collet C., Onuma Y., Andreini D., Sonck J., Pompilio G., Mushtaq S., La Meir M., Miyazaki Y. et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2018; 39: 3689–98.
10. Collet J.P. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *International Journal of Cardiology*. 2016; 254: 36–42.
11. Daly C., Norrie J., Murdoch D.L., Ford I., Dargie H.J., Fox K.; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur. Heart J*. 2003; 24: 532–40.
12. Greenwood J.P., Ripley D.P., Berry C., McCann G.P., Plein S., Bucciarelli-Ducci C., Dall'Armellina E., Prasad A., Bijsterveld P., Foley J.R., Mangion K., Sculpher M., Walker S., Everett C.C., Cairns D.A., Sharples L.D., Brown J.M.; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 1051–60.
13. Hoffmann U., Ferencik M., Udelsion J.E., Picard M.H., Truong Q.A., Patel M.R., Huang M., Pencina M., Mark D.B., Heitner J.F., Fordyce C.B., Pellikka P.A., Tardif J.C., Budoff M., Nahhas G., Chow B., Kosinski A.S., Lee K.L., Douglas P.S., PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320–32.
14. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P., Rutjes A.W.S., Juni P., Windecker S., Bax J.J., Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur. Heart J*. 2018; 39: 3322–30.

15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E, Storey R.F., Deaton C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020; 41: 407–77.
16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28: 1–39 e14.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber quantification Writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am. Soc. Echocardiogr*. 2005; 18: 1440–63.
18. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. III, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Alexandru Popescu B., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2016; 17: 1321–60.
19. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R., Sawada S.G. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020; 33(1): 1–41.
20. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; 27: 797–810.
21. Pradhan R., Chaudhary A., Donato A.A. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am. J. Emerg. Med*. 2012; 30: 1042–7.
22. Radwan H., Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart Journal*. 2017; 69(2): 95–101.
23. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leeser M.A., Ver Lee P.N., Maccarthy P.A., Van't Veer M., Pijls N.H. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 55: 2816–21.
24. Zacharias K., Ahmed A., Shah B.N., Gurunathan S., Young G., Acosta D., Senior R. Relative clinical and economic impact of Exercise echocardiography vs. Exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study, *Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging*. 2017; 18: 195–202.

ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

© Валентина Михайловна Белова, Маргарита Дмитриевна Шестакова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Валентина Михайловна Белова — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: valethka.ru@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6651-6788>

РЕЗЮМЕ: В настоящее время сохраняется высокий интерес к заболеваниям, вызванным герпес-вирусами, среди которых лидирующее место занимает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). Почти 90% населения планеты в возрасте старше 40 лет инфицированы ВЭБ. У пациентов первых двух лет доля бессимптомного носительства достигает 90%, а в возрасте 2–10 лет — 30–50%. Показано, что ВЭБ играет значительную роль в возникновении аденокарциномы желудка, хронического эзофагита, гастрита и гастродуоденита, заболеваний кишечника. ВЭБ ингибирует апоптоз, влияя на целый ряд регуляторных внутриклеточных белков и рецепторов, модифицирует экспрессию длинных некодирующих РНК (lncRNAs), играющих решающую роль в регуляции различных клеточных процессов. В последние годы активно изучается коинфекция *H. pylori* и ВЭБ, которые взаимно отягощают патологическое действие друг друга. Необходимо дальнейшее изучение механизмов патологического действия ВЭБ на слизистую оболочку ЖКТ для поиска таргетной терапии связанных с ним заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус Эпштейна–Барр; аутоиммунные заболевания; желудочно-кишечный тракт.

VIRUS EPSTEIN–BARR AT A GASTROINTESTINAL DISEASES

© Valentina M. Belova, Margarita D. Shestakova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Valentina M. Belova — Clinical Resident of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: valethka.ru@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6651-6788>

ABSTRACT: Currently, there remains a high interest in diseases caused by herpes viruses, among which the Epstein–Barr virus (VEB) takes the leading place. Almost 90% of the world's population over the age of 40 is infected with VEB. In patients of the first two years, the proportion of asymptomatic carriage reaches 90%, and at the age of 2–10 years — 30–50%. It has been shown that EBV plays a role in the occurrence of gastric adenocarcinoma, chronic esophagitis, gastritis and gastroduodenitis, bowel disease. VEB inhibits apoptosis, affecting a number of regulatory intracellular proteins and receptors, modifies the expression of long non-coding RNAs (lncRNAs), which play a crucial role in the regulation of various cellular processes. In recent years, co-infection of *H. pylori* and VEB has been actively studied, mutually aggravating the pathological effect of each other. It is necessary to further study the mechanisms of the pathological action of VEB on the gastrointestinal mucosa in order to search for targeted therapy of related diseases.

KEY WORDS: Epstein–Barr virus; autoimmune diseases; gastrointestinal tract.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской практике сохраняется высокий интерес к заболеваниям, вызванным герпес-вирусами, среди ко-

торых лидирующее место занимает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [43]. ВЭБ относится к γ-герпес-вирусам; иначе его определяют как герпес-вирус типа 4, или HHV-4 (human herpes virus type 4) [22]. По данным Всемирной орга-

низации здравоохранения, антитела к ВЭБ имеют 90% взрослого населения планеты и 55–60% детей раннего возраста [48]. Первичная инфекция ВЭБ обычно проявляется в детстве как бессимптомная или легкая инфекция [43]. Установлено, что вирус обладает тропностью к лимфоретикулярной и иммунной системам организма [21, 45]; он вызывает такие заболевания, как ВЭБ-моноклеоз, лимфома Беркитта и назофарингеальная карцинома [3, 41, 42, 45], играет роль в возникновении онкологических (преимущественно лимфо-пролиферативных) [5, 43, 45] и аутоиммунных заболеваний [39, 45]. ВЭБ, как и другие вирусы герпетической группы, могут поражать кожу, слизистые оболочки, ЦНС, печень, лимфатическую систему и другие органы [3, 22, 57, 61, 63, 72, 77, 79]; вирусы могут длительно (даже пожизненно) сохраняться в организме [3, 22, 60], активизируясь при ослаблении иммунной системы хозяина.

В последние годы было показано, что ВЭБ тропен к эпителиальным клеткам желудочно-кишечного тракта [56] и связан с заболеваниями различных отделов ЖКТ [23].

ЦЕЛЬ

Целью данного обзора является описание основных механизмов взаимосвязи ВЭБ и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (PubMed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (дети/children, вирус Эпштейна–Барр / EPSTEIN-BARR VIRUS, желудочно-кишечный тракт / gastrointestinal tract, аутоиммунные заболевания / AUTOIMMUNE DISEASES) за последние 10 лет. Найден 38 741 источник. Для проведения литературного обзора отобран 91 источник.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Современные методы морфологических и иммуногистохимических исследований позволили установить роль герпес-вирусов, в том числе ВЭБ, в генезе хронических эзофагитов не только у иммунокомпроментированных пациентов, но и у больных без дефектов иммунной системы [15, 18, 16, 46, 66]. В ряде исследований детекция вируса в слизистой оболочке пищевода находится в зависи-

мости от выраженности эзофагита, что подтверждает этиологическую значимость ВЭБ в возникновении эзофагита.

Доказано, что ВЭБ внедряется в геном В-лимфоцитов и других типов клеток, таких как Т, НК и некоторые эпителиальные клетки, после чего они приобретают свойства ВЭБ-презентирующих клеток, длительно персистирующих в организме за счет неограниченной пролиферации и трансформации [29, 88]. В латентном статусе ВЭБ демонстрирует строго ограниченный профиль экспрессии генов с целью избежать иммунного надзора хозяина [73, 91]. Кодирова более 40 различных собственных микроРНК, ВЭБ ингибирует апоптоз [47], влияя на целый ряд регуляторных внутриклеточных белков и рецепторов [2, 17, 25, 67, 89], модифицирует экспрессию длинных некодирующих РНК (lncRNAs), играющих решающую роль в регуляции различных клеточных процессов [26], увеличивает выраженность цитогенетических изменений в эпителиоцитах [70].

Вирус Эпштейна–Барр является первым подтвержденным вирусом опухоли человека [91]. Тридцать лет прошло с тех пор, как появились первые сообщения о возможной ассоциации ВЭБ с карциномой желудка [59, 74, 76, 82, 85]. Сегодня установлено, что ВЭБ-ассоциированная карцинома желудка является специфическим подтипом рака, двумя основными характеристиками которого являются глобальное эпигенетическое метилирование и противодействие противоопухолевой микросреде [59]. Установлено, что при некоторых видах злокачественных опухолей желудка ВЭБ играет более значимую этиологическую роль, чем инфекция *Helicobacter pylori* [68, 71]. В то же время коинфекция этих двух этиологических агентов наиболее неблагоприятна для развития желудочной карциномы [62, 84, 90, 51]. Недавняя разработка методов лечения рака желудка, таких как эндоскопическая диссекция слизистой оболочки и терапия ингибиторами иммунной контрольной точки, сделала наличие инфекции ВЭБ биомаркером для лечения рака желудка [86].

В литературе также встречаются сведения о взаимосвязи ВЭБ и таких предраковых состояний, как кишечная метаплазия желудочного эпителия [13, 20, 30] и атрофический гастрит [87], а также о высокой частоте ВЭБ-инфекции при хроническом гастрите [7, 8, 11, 32, 34].

Морфологическая картина слизистой оболочки желудка при хроническом нехеликобактерном гастрите, ассоциированном с

ВЭБ-инфекцией, у пациентов любого возраста характеризуется более частой плазмодитарной и эозинофильной инфильтрацией, сосудистыми расстройствами и более высокой степенью активности, чем при гастрите, неассоциированном с ВЭБ [28, 35, 36, 44].

Инфицирование ВЭБ у детей сопровождается более частым выявлением пангастрита и эрозивных поражений СОЖ, чаще наблюдается выраженное воспаление тела желудка с деструкцией фундальных желез, в составе клеточного инфильтрата чаще обнаруживаются плазматические клетки, активированные лимфоциты [6]. У взрослых больных хроническим гастритом при ВЭБ-инфицировании в теле желудка чаще наблюдается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки высокой степени, атрофия желез; в антральном отделе также достоверно чаще выявляется воспалительная инфильтрация слизистой оболочки высокой степени [24].

При электронно-микроскопическом исследовании у больных, имеющих в сыворотке крови маркеры герпетических инфекций, в плазматических клетках наблюдали расширение гранулярной цитоплазматической сети и накопление иммуноглобулинов внутри клеток, образование иммуноглобулиновых комплексов в результате отшнуровывания участков цитоплазмы плазматических клеток. В эпителии этих же больных выявляли крупные светлые клетки, содержащие крупное или овальное ядро, лишенные секрета, содержащие свободные рибосомы (активированные лимфоциты) [24].

Исследования последних лет показали, что ВЭБ является одним из основных этиологических факторов аутоиммунного гастрита [8, 11, 33, 37, 44]. При ВЭБ-инфекции повышается выработка интерлейкина-6 (IL-6) и IL-10, стимулирующих превращение В-лимфоцитов в антитело-продуцирующие клетки, и в условиях дефицита Ts-клеток развивается аутоиммунное воспаление [38]. Выявление ВЭБ в слизистой оболочке желудка у детей коррелирует с уровнем антипариетальных аутоантител [33]. Морфологически аутоиммунный гастрит у детей имеет доатрофическую стадию заболевания и характеризуется дистрофией поверхностного эпителия слизистой оболочки, диффузной инфильтрацией собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами как в фундальном, так и в антральном отделе желудка. Имеет место вовлечение реакции местной иммунной системы в виде лимфофолликулярной ги-

перплазии и значительного увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) — продуцентов антител. В фундальном отделе желудка имеет место резкое снижение количества париетальных клеток и их гипертрофия [38].

Инфекция *Helicobacter pylori* в сочетании с активной фазой хронической вирусной инфекции Эпштейна–Барр (как при аутоиммунном, так и при неаутоиммунном гастрите) вызывает более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, чем в сочетании с латентной фазой или при отсутствии ВЭБ-инфекции [1, 27]. Увеличивается число сообщений о том, что между ВЭБ и *H. pylori* существует своего рода сотрудничество, где присутствие одного из этих микроорганизмов может способствовать росту другого и наоборот, а также может увеличить их вирулентность. Хотя механизмы, контролирующие это синергетическое взаимодействие, не совсем известны, некоторые данные свидетельствуют о том, что в ходе коинфекции *H. pylori* и ВЭБ значительно увеличивается рекрутирование иммунных клеток в место инфекции, что усиливает воспаление желудка. Например, монохлорамин, окислитель, вырабатываемый в желудке при наличии инфекции *H. pylori*, может вызывать превращение ВЭБ из латентной в активную фазу [69]. С другой стороны, провоспалительные цитокины, возникающие в ходе воспаления желудка, вызванного *H. pylori*, могут способствовать пролиферации ВЭБ. Например, секреция интерферона γ (IFN- γ), индуцированная *H. pylori*, способствует воспалительной среде, которая усугубляет тяжесть заболевания [49] и этот цитокин, наряду с IL-6 и IL-13, способствует пролиферации ВЭБ. Сообщалось, что провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF- α) и IL-8, способствуют развитию тяжелой гастрит-ассоциированной ВЭБ и коинфекции *H. pylori* [53]. В соответствии с этими наблюдениями уровни IFN- γ в плазме пациентов с раком желудка положительно коррелируют со степенью реактивации ВЭБ [54].

Воспаление желудка, связанное с коинфекцией *H. pylori* и ВЭБ, связано с постоянной активацией клеток Th17, которые представляют собой подмножество вспомогательных CD4⁺ Т-клеток с провоспалительными свойствами. Они активируют врожденные иммунные клетки, регулируют ответы В-клеток и участвуют в противомикробных иммунных

реакциях и заживлении ран. Клетки Th17 и их ключевой цитокин, IL-17A, участвуют в патогенезе гастрита, вызванного *H. pylori* [58]. Например, исследования на животных показали, что ВЭБ непосредственно индуцирует секрецию провоспалительного цитокина IL-17 [78] и более высокую инфильтрацию нейтрофилов в подслизистую оболочку и в собственную пластинку желудка у инфицированных *H. pylori* [83]. Аналогично, повышенные уровни IL-17A и IL-8 наблюдались в слизистой оболочке желудка у пациентов с язвенной болезнью желудка и без язвенной болезни желудка по сравнению с неинфицированными неязвенными пациентами, и IL-17A и IL-8 сильно коррелирует с увеличением проникновения нейтрофилов у инфицированных пациентов. Интересно, что уровни IL-17 в сыворотке крови напрямую коррелируют с нагрузкой ДНК ВЭБ у людей с ревматоидным артритом, чего не наблюдалось у контрольной группы, и это усиление IL-17 в ходе инфекции ВЭБ опосредовано toll-подобным рецептором 9 (TLR9) [80].

IL-21 представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин, секретируемый клетками Th17, а также Т-фолликулярными хелперными клетками и NK-клетками или Th1-клетками. Мыши с дефицитом IL-21 показали нарушение инфильтрации иммунных клеток в слизистой оболочке желудка в ответ на *H. pylori* [52]. Исследования на людях показали, что IL-21 продуцируется в слизистой оболочке желудка в ответ на инфекцию *H. pylori*, и уровень его экспрессии, по-видимому, коррелирует с тяжестью желудочного воспаления [50, 55]. Интересно, что IL-21 был способен напрямую активировать эпителиальные клетки желудка, что приводило к усилению регуляции матриксной металлопротеазы-1 (MMP-1) и MMP-3 на клетках линии AGS желудка и в фибробластоподобных синовиоцитах [55, 65], которые могут способствовать повреждению тканей. Примечательно, что IL-21 экспрессировался в циркулирующих CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках у пациента с лимфопролиферативным расстройством, связанным с ВЭБ-инфекцией, которая была связана с серьезным повреждением ткани [75]. Имеются сообщения, что эффективная противовирусная терапия, наряду с улучшением морфологической картины СОЖ, приводит к исчезновению ВЭБ из СОЖ и антипариетальных аутоантител из сыворотки крови у детей [9]. Разрабатываются новые методы противовирусной терапии [4, 9, 19, 40].

Обнаруживается ВЭБ не только в верхних отделах ЖКТ, но и в кишечнике. [10, 12]. Вирус попадает в организм через рот и первоначально обнаруживается в миндалинах, где он сохраняется и из которых он рециркулирует в периферическую кровь. Предыдущие исследования показали, что ВЭБ-инфицированные клетки встречаются в кольце Вальдейера в 20 раз чаще, чем в селезенке или в брыжеечных лимфатических узлах вокруг печени и селезенки [64]. В самом деле, такие поражения, как плазмочитарная гиперплазия и инфекционные моноклеозоподобные лимфопролиферации, которые встречаются у детей или у взрослых ВЭБ-реципиентов, часто присутствуют в миндалинах и аденоидах, но это не объясняет высокую частоту кишечных поражений. Были проведены молекулярные исследования, которые показали, что инфекция ВЭБ индуцирует экспрессию бета 7 интегрина (ITGB7) — интегрин, который связывается с альфа 4 интегрином (ITGA4) с образованием димера LPAM-1. LPAM-1 связывается с адресом MAdCAM-1, который экспрессируется на поверхности венул лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), и является ключом для возвращения В-клеток в желудочно-кишечный тракт [81]. Кроме того, ВЭБ-инфицированные клетки обнаруживаются иногда в больших количествах в параколических лимфатических узлах. Однако кишечные проявления ВЭБ изучены менее всего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция ВЭБ способна при длительном персистировании даже у лиц без дефектов иммунитета вызывать хронические воспалительные заболевания пищевода, желудка и кишечника, провоцировать аутоиммунные и злокачественные заболевания желудка.

Необходимо дальнейшее изучение механизмов патологического действия ВЭБ на слизистую оболочку ЖКТ для поиска таргетной терапии связанных с ним заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азанчевская С.В., Аничков Н.М., Иванова В.Ф., Новикова В.П., Антонов П.В. Связать морфологические особенности париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител К Н⁺/А⁺-АТФазе при хроническом гастрите. Архив патологии. 2009; 71(1): 18–22.
2. Азова М.М., Гигани О.Б., Гигани О.О. и др. Тимомегалия и раннее инфицирование вирусами

- Эпштейна–Барр и цитомегалии. Детские инфекции. 2004; 4: 23–4.
3. Анненкова И.Д. и др. Инфекционные болезни у детей. Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. 4-е изд., испр. и доп. Под ред. В.Н. Тимченко. СПб.: СпецЛит; 2012: 623.
 4. Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е., Россиянов В.В. Применение интерферона в лечении больных хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и герпес-вирусной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 6(142): 141–4.
 5. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Детские инфекции. 2014; 13(2): 28–32.
 6. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю., Баранов Д.Г., Бочаров К.Б., Валеева Д.С., Волынец Г.В., Воронин В.А., Гасилина Т.В., Герасимова Н.В., Голованев М.А., Дронов А.Ф., Ермолина Е.Ю., Жихарева Н.С., Залихин Д.В., Калинина Е.Ю., Кильдиярова Р.Р. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.; 2017.
 7. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Бабаян М.Л. и др. Вирус Эпштейна–Барр у детей с хроническим гастритом. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004; 39: 395.
 8. Волынец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 3: 24–9.
 9. Волынец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007; 52(6): 33–9.
 10. Волынец Г.В., Беляев Д.Л., Филатов Ф.П., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Евлюхина Н.Н., Венедиктова М.М., Варичкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпес-вирусные инфекции у детей. Детские инфекции. 2015; 14(2): 16–22.
 11. Волынец Г.В., Виноградова Т.В., Иванова Е.К., Шаповалова Т.Г. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 3: 35–41.
 12. Волынец Г.В., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Венедиктова М.М., Филатов Ф.П. Выявление герпес-вирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009; 2–3: М16.
 13. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Бабаян М.Л. и др. Вирус Эпштейна–Барр у детей с хроническим гастритом. Журнал детской гастроэнтерологии и питания. 2004; 39: 395.
 14. Гаранжа Т.А., Филатов Ф.П. Диагностика инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом в гематологическом стационаре. Актуальные проблемы герпес-вирусных инфекций. Под ред. Д.К. Львова, И.Ф. Баринского, М.М. Гареева, Л.М. Алимбаровой. М.; 2004: 124.
 15. Гончар Н.В., Думова Н.Б., Насыров Р.А., Шац И.А. Исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода на ДНК-вирусную инфекцию у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы 9-го симпозиума. 2002: 47–8.
 16. Гончар Н.В., Думова Н.Б., Шац И.А., Насыров Р.А., Байбурина Н.А. О роли герпетической инфекции в генезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; 11(5): 6.
 17. Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции вируса Эпштейна–Барр и их роль в возникновении неоплазий. Рус. журн. ВИЧ / СПИД и родственные проблемы. 1998; 2(1): 68–75.
 18. Думова Н.Б., Гончар Н.В., Насыров Р.А. Латентная ДНК-вирусная инфекция слизистой оболочки пищевода и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей Материалы 9-го симпозиума. 2002: 48–50.
 19. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г., Бородавко О.Н. Применение препарата циклоферон в терапии хронических гастродуоденитов у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59(7–8): 25–9.
 20. Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г. Морфологические особенности хронических вирус-ассоциированных гастритов и дуоденитов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(2): 19–26.
 21. Иванова О.Н. Особенности иммунного статуса у детей с инфекцией вирус Эпштейна–Барр. Современные проблемы науки и образования. 2016; (5): 79.
 22. Исаков В.А. Герпес-вирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2013.
 23. Корниенко Е.А., Филюшкина Е.И., Насыров Р.А., Антонов П.В. Этиология хронического эзофагита у детей. Медицинский совет. 2013; 1–2: 84–8.
 24. Крулевский В.А., Новикова В.П., Азанчевская С.В. и др. Морфологические и ультраструктурные особенности хронического гастрита у лиц разного возраста, имеющих в сыворотке крови маркеры персистирующих герпетических инфекций. Здоровье и образование в XXI веке: Материалы VII Международной научно-практической конференции. М.: РУДН; 2006: 275.
 25. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Экспрессия KI-67 при хроническом

- гастрите (ХГ) у пациентов с ВЭБ-инфекцией. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 4: М17.
26. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Новикова В.П., Азанчевская С.В., Китаева Л.В., Калинина Е.Ю. Цитогенетические нарушения в желудочном эпителии у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр, Врач-аспирант. 2011; 48(5.2): 355–9.
 27. Крулевский В.А., Аничков Н.М., Новикова В.П., Петровский А.Н. Морфологические особенности хронического гастрита при инфицировании *Helicobacter pylori* (НР) и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Медицинский академический журнал. 2011; 11(4): 58–64.
 28. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистенции вируса Эпштейна–Барр у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(1): 63–5.
 29. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Леч. врач. 2003; 9: 32–8.
 30. Недзьведь М.К., Зубрицкий М.Г. Морфологическая диагностика герпетических инфекций при хроническом гастрите у взрослых. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2011; 2 (6): 114–21.
 31. Нелюбин В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.
 32. Новикова В.П. Этиопатогенетические и клинко-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук СПб.; 2009.
 33. Новикова В.П. Этиопатогенетические и клинко-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия». СПб.; 2009.
 34. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А., Крулевский В.А., Евстратова Ю.С. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006; 2: 117–20.
 35. Новикова В.П., Гурина О.П., Варламова О.Н., Блинов А.Е., Хакиджимана Ю.С., Карпеева Ю.Н., Петровский А.Н. Морфологические особенности хронического гастрита, связанного с вирусом Эпштейна–Барр, у детей. Архивы болезней детства. 2019; 104(S3): A101-A102. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.237.
 36. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн–Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008; 3(28): 87–90.
 37. Новикова В.П., Сидоркин А.О., Аничков Н.М., Азанчевская С.В. Морфофункциональные особенности аутоиммунного гастрита у лиц разного возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 5: 26–30.
 38. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинко-диагностические и организационные проблемы Сборник научных трудов. СПб.; 2008: 163–79.
 39. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., и др. Эпштейн–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016; 15(1): 15–23.
 40. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль; 2016.
 41. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Павлова Н.В., и др. ВЭБ-моноклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста. Педиатр. 2018; 9(6): 77–82. DOI: 10.17816/PED9677-82.
 42. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного моноклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей. Педиатр. 2015; 6(4): 147–53. DOI: 10.17816/PED64147-153.
 43. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2017: 526.
 44. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Абдул С.Ш., Аксенов О.А., Михеева Е.А., Гончарова Л.Б., Юрьев В.В., Евстратова Ю.С. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна–Барр у детей, имеющих высокий уровень антител К Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 78–81.
 45. Федорова А.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л. и др. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией. Педиатр. 2019; 10(4): 89–96. DOI: 10.17816/PED10489-96.
 46. Филюшкина Е.И., Корниенко Е.А., Насыров Р.А., Лобода Т.Б. Роль вирусных инфекций в развитии хронических эзофагитов у детей. Журнал инфектологии. 2011; 3 (4): 92–7.

47. Хараева З.Ф., Аппаева Б.Т. Содержание sFas в сыворотке крови пациентов с герпетической инфекцией. *Рос. иммунологический журнал*. 2008; 2(2–3): 263.
48. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В. и др. Инфекционный мононуклеоз у взрослых. Клинические рекомендации [интернет]. М.: Национальное научное общество инфекционистов; 2014. Доступно по: <http://nauka.x-pdf.ru/17raznoe/166836-1-klinicheskie-rekomendaciiinfekcionniy-mononukleoz-vzroslih-utverzheniresheniem-plenuma-pravleniya-nacionalnogo-nauchn.php>.
49. Allison C.C., Ferrand J., McLeod L., Hassan M., Kaparakis-Liaskos M., Grubman A., Bhathal P.S., Dev A., Sievert W., Jenkins B.J. et al. Nucleotide oligomerization domain 1 enhances IFN- γ signaling in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection and exacerbates disease severity. *J. Immunol.* 2013; 190: 3706–15. DOI: 10.4049/jimmunol.1200591.
50. Bagheri N., Azadegan-Dehkordi F., Shirzad M., Zamanzad B., Rahimian G., Taghikhani A., Rafieian-Kopaei M., Shirzad H. Mucosal interleukin-21 mRNA expression level is high in patients with *Helicobacter pylori* and is associated with the severity of gastritis. *Cent.-Eur. J. Immunol.* 2015; 40: 61–7. DOI: 10.5114/ceji.2015.50835.
51. Buzás G.M., Konderák J. Co-infection with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus in benign upper digestive diseases: An endoscopic and serologic pilot study. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4(3): 388–94. DOI: 10.1177/2050640615610265. Epub 2015 Oct 13.
52. Carbo A., Olivares-Villagómez D., Hontecillas R., Basaganya-Riera J., Chaturvedi R., Piazuelo M.B., Delgado A., Washington M.K., Wilson K.T., Algood H.M. Systems modeling of the role of interleukin-21 in the maintenance of effector CD4⁺ T cell responses during chronic *Helicobacter pylori* infection. *MBio.* 2014; 5: e01243–14. DOI: 10.1128/mBio.01243–14.
53. Cárdenas-Mondragón M.G., Carreón-Talavera R., Camorlinga-Ponce M., Gomez-Delgado A., Torres J., Fuentes-Pananá E.M. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS ONE.* 2013; 8: e62850. DOI: 10.1371/journal.pone.0062850.
54. Cárdenas-Mondragón M.G., Torres J., Sánchez-Zauco N., Gómez-Delgado A., Camorlinga-Ponce M., Maldonado-Bernal C., Fuentes-Pananá E.M. Elevated levels of Interferon- γ are associated with Epstein-Barr virus reactivation in patients with the intestinal type of gastric cancer. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 7069242. DOI: 10.1155/2017/7069242.
55. Caruso R., Fina D., Peluso I., Fantini M.C., Tosti C., Del Vecchio Blanco G., Paoluzi O.A., Caprioli F., Andrei F., Stolfi C. et al. IL-21 is highly produced in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa and promotes gelatinases synthesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 5957–65. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5957.
56. Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2019; 43(6): 674–83. DOI: 10.1093/femsre/fuz023.
57. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease. *Oral. Dis.* 1997; 3(1): 153–6.
58. Dixon B.R.E.A., Hossain R., Patel R.V., Algood H.M.S. Th17 Cells in *Helicobacter pylori* Infection: A Dichotomy of Help and Harm. *Infect. Immun.* 2019; 87. DOI: 10.1128/IAI.00363-19.
59. Fukayama M., Abe H., Kunita A., Shinozaki-Ushiku A., Matsusaka K., Ushiku T., Kaneda A. Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Virchows Arch.* 2020; 476(3): 353–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02724-4. Epub 2019 Dec 13. Review.
60. Jeffrey I. Cohen The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host. *Current Opinion in Immunology.* 1999; 11: 365–70.
61. Kazmirschuk V.E., Miroshnikova M.I. Treatment of complicated Epstein-Barr viral infections. *Modern infections.* 2002; 4: 12–19.
62. Kim J.Y., Bae B.N., Kang G., Kim H.J., Park K. Cytokine expression associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinogenesis. *APMIS.* 2017; 125(9): 808–15. DOI: 10.1111/apm.12725. Epub 2017 Jul 24.
63. Kojima K., Nagayama R., Hirama S. et al. Epstein-Barr virus infection resembling autoimmune hepatitis with lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase anomaly. *J. Gastroenterol.* 1999; 34(6): 706–12.
64. Laichalk L.L., Hochberg D., Babcock G.J., Freeman R.B., Thorley-Lawson D.A. 2002. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity.* 2016; 16: 745–54. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7.
65. Lebre M.C., Vieira P.L., Tang M.W., Aarrass S., Helder B., Newsom-Davis T., Tak P.P., Sreaton G.R. Synovial IL-21/TNF-producing CD4. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101: 775–83. DOI: 10.1189/jlb.5A0516-217RR.
66. Magdalini Pape, Kalliopi Mandraveli, Ioannis Sidiropoulos, Dimitrios Kolioukas, Stella Alexiou-Daniel, Filanthi Frantzidou. Unusual Epstein-Barr esophageal infection in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Reports.* 2009; 3: 7314. Published online 2009 Jun 29. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7314
67. Min K., Kim J.Y., Lee S.K. Epstein-Barr virus miR-BART1–3p suppresses apoptosis and promotes migration of gastric carcinoma cells by targeting DAB2. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(4): 694–707. DOI: 10.7150/ijbs.36595.
68. Ming-Shiang W.U., Chia-Tung Shun, Chung-Chun W.U. et al. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinomas: Relation to *H. pylori* infection and Genetic Alterations. *Gastroenterology.* 2000; 118: 1031–8.
69. Minoura-Etoh J., Gotoh K., Sato R., Ogata M., Kaku N., Fujioka T., Nishizono A. *Helicobacter pylori*-

- associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 905–11. DOI: 10.1099/jmm.0.46580-0.
70. Nakamura S., Ueki T., Yao T. et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma: special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*. 1994; 73: 2239–49.
 71. Nishikawa J., Shuto T., Yanagi A., Takagi T., Oga-
wa R., Sasaki S., Goto A., Hamabe K., Hashimoto S.,
Okamoto T., Sakaida I. Epstein-Barr virus-associated
gastric carcinomas developed after successful eradica-
tion of *Helicobacter pylori*. *Clin J Gastroenterol.* 2020.
DOI: 10.1007/s12328-020-01094-8.
 72. Oertel S.H. & Riess H. Antiviral treatment of Epstein-
Barr virus-associated lymphoproliferations. *Recent.
Results. Cancer. Res.* 2002; 159: 89–95.
 73. Ohfuji S., Osaki M., Tsujitani S. et al. Low frequency
of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric
carcinoma with lymphoid stroma. *Int. J. Cancer.* 1996;
68: 710–15.
 74. Ohfuji S., Osaki M., Tsujitani S. et al. Low frequency
of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric
carcinoma with lymphoid stroma. *Int. J. Cancer.* 1996;
68: 710–15.
 75. Ortega C., Estévez O.A., Fernández S., Aguado R.,
Rumbao J.M., Gonzalez T., Pérez-Navero J.L., Santama-
ría M. Interleukin-21 overexpression dominates T cell
response to Epstein-Barr virus in a fatal case of X-linked
lymphoproliferative syndrome type 1. *Clin. Vaccine Im-
munol.* 2013; 20: 765–71. DOI: 10.1128/CVI.00002-13.
 76. Ott G., Kirchner T.H., Muiller-Hermelink H.K. Mono-
clonal Epstein-Barr virus genomes lack of EBV-relat-
ed protein expression in different types of gastric car-
cinoma. *Histopathology.* 1994; 25: 323–9.
 77. Pagano J.S. Epstein — Barr Virus and the Infectious
Mononucleosis Syndrome. In: Humes H.D., Du-
pont H.L., eds. *Kelley's Textbook of Internal Medi-
cine*, 4th edn. Philadelphia. Lippincott-Raven Publish-
ers. 2000: 2181–5.
 78. Rahal E.A., Hajjar H., Rajeh M., Yamout B., Abdel-
noor A.M. Epstein-Barr Virus and Human herpes vi-
rus 6 Type A DNA Enhance IL-17 Production in Mice.
Viral Immunol. 2015; 28: 297–302. DOI: 10.1089/
vim.2014.0129.
 79. Rickinson A.B. & Kieff E. Epstein-Barr Virus. In:
Knipe D.M, Howley P.M, eds. *Fields Virology*, 4th
edn. Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins,
2001: 2575–2628.
 80. Salloum N., Hussein H.M., Jammaz R., Jiche S., Uth-
man I.W., Abdelnoor A.M., Rahal E.A. Epstein-Barr
virus DNA modulates regulatory T-cell programming
in addition to enhancing interleukin-17A produc-
tion via Toll-like receptor 9. *PLoS ONE.* 2018; 13:
e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546.
 81. Salmi M., Jalkanen S. 2005. Lymphocyte homing to
the gut: attraction, adhesion, and commitment. *Im-
munol Rev.* 206: 100–13. DOI:10.1111/j.0105-
2896.2005.00285.x.
 82. Shibata D., Weiss L.M. Epstein-Barr virus-associ-
ated gastric carcinoma. *Am. J. Pathol.* 1992; 140:
769–74.
 83. Shiomi S., Toriie A., Imamura S., Konishi H., Mits-
ufuji S., Iwakura Y., Yamaoka Y., Ota H., Yamamoto T.,
Imanishi J., et al. IL-17 is involved in *Helicobacter*
pylori-induced gastric inflammatory responses in a
mouse model. *Helicobacter.* 2008; 13: 518–24. DOI:
10.1111/j.1523-5378.2008.00629.x.
 84. Singh S., Jha H.C. Epstein-Barr Virus Coinfection
with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *J Oncol.*
2017; 2017: 3456264. DOI: 10.1155/2017/3456264.
Epub 2017 Mar 21. Review.
 85. Tian S., Westbrook L.M., Xiao S.Y., Zhang Y.,
Huang Y., Wang H.L. *Am J Surg Pathol.* The Morpho-
logic Features of Primary Epstein-Barr Virus Infection
in the Gastrointestinal Tract: An Approach to Cor-
rect Diagnosis. 2019; 43(9): 1253–63. DOI: 10.1097/
PAS.0000000000001319.PMID: 31283632.
 86. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y. et al. Epstein-
Barr virus in gastric carcinoma. *Am. J. Pathol.* 1993;
143: 1250–4.
 87. Yanai H., Chihara D., Harano M., Sakaguchi E., Mu-
rakami T., Nishikawa J. Epstein-Barr Virus-associated
Early Gastric Cancer Treated with Endoscopic Submu-
cosal Dissection: A Possible Candidate for Extended
Criteria of Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern
Med.* 2019; 58(22): 3247–50. DOI: 10.2169/internal-
medicine.3055–19. Epub 2019 Nov 15.
 88. Yanai H., Murakami T., Yoshiyama H. et al. Epstein-
Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic
gastritis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999; 29: 39–43.
 89. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus.
40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 757–68. DOI:
10.1038/nrc1452.
 90. Zhang J., Li X., Hu J., Cao P., Yan Q., Zhang S.,
Dang W., Lu J. Long noncoding RNAs involvement in
Epstein-Barr virus infection and tumorigenesis. *Virol
J.* 2020; 17(1): 51. DOI: 10.1186/s12985-020-01308-y.
Review.
 91. Zhang Y., Chen J.N., Dong M., Zhang Z.G.,
Zhang Y.W., Wu J.Y., Du H., Li H.G., Huang Y.,
Shao C.K. Clinical significance of spasmodic poly-
peptide-expressing metaplasia and intestinal metapla-
sia in Epstein-Barr virus-associated and Epstein-Barr
virus-negative gastric cancer. *Hum Pathol.* 2017; 63:
128–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.02.016. Epub
2017 Mar 12.
 92. Zuo L., Yue W., Du S., Xin S., Zhang J., Liu L. et al.
An update: Epstein-Barr virus and immune evasion
via micro RNA regulation. *Virol Sin.* 2017; 32: 175–
87. DOI: 10.1007/s12250-017-3996-5.

REFERENCECE

1. Azanchevskaya S.V., Anichkov N.M., Ivanova V.F., Novikova V.P., Antonov P.V. Svyazat' morfologicheskie osobennosti parietal'nyh kletok zheludka s koncentraciej autoantitel K H⁺/A⁺-ATPaze pri hronicheskom gastrite. [To connect the morphological features of parietal cells of the stomach with the concentration of autoantibodies K H⁺/A⁺-ATPase at chronic gastritis]. Arhiv patologii. 2009; 71 (1): 18–22. (In Russian).
2. Azova M.M., Gigani O.B., Gigani O.O. i dr. Timomegaliya i rannee inficirovanie virusami Epshtejna–Barr i citomegalii. [Thymomegaly and early infection with Epstein-Barr viruses and cytomegaly]. Detskie infekcii. 2004; 4: 23–4. (In Russian).
3. Annenkova I.D., i dr. Infekcionnye bolezni u detej. [Infectious diseases in children]. uchebnik dlya pediatricheskih fakul'tetov medicinskih vuzov. 4-e izd., ispr. i dop. Pod red. V.N. Timchenko. SPb.: SpecLit; 2012: 623. (In Russian).
4. Afanasenkova T.E., Dubskaya E.E., Russiyanov V.V. Primenenie interferona v lechenii bol'nyh hronicheskimi erozivnym gastritom, assotsiirovannym s Helicobacter pylori i herpes virusnoj infekciej. [The use of interferon in the treatment of patients with chronic erosive gastritis associated with Helicobacter pylori and herpes viral infection]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 6 (142): 141–4. (In Russian).
5. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Volkova A.V. Faktory i mekhanizmy immunosupressii pri Epshtejna–Barr virusnoj infekcii. [Factors and mechanisms of immunosuppression in Epstein–Barr viral infection]. Detskie infekcii. 2014; 13(2): 28–32. (In Russian).
6. Bel'mer S.V., Razumovskij A.Yu., Havkin A.I., Aver'yanova Yu.V., Alhasov A.B., Ashmanov K.Yu., Baranov D.G., Bocharov K.B., Valeeva D.S., Volynec G.V., Voronin V.A., Gasilina T.V., Gerasimova N.V., Golovanev M.A., Dronov A.F., Ermolina E.Yu., Zhihareva N.S., Zalihin D.V., Kalinina E.Yu., Kil'diyarova R.R. i dr. Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej. [Diseases of the stomach and duodenum in children]. Moskva; 2017 (In Russian).
7. Volynec G. V., Havkin A. I., Babayan M. L. i dr. Virus Epshtejna–Barr u detej s hronicheskim gastritom. [Epstein–Barr virus in children with chronic gastritis]. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004; 39: 395.
8. Volynec G.V. Etiologicheskie faktory hronicheskikh gastritov u detej. [Etiological factors of chronic gastritis in children]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2006; 3: 24–9. (In Russian).
9. Volynec G.V., Belyaev D.L., Vinogradova T.V. Podhody k lecheniyu autoimmunnogo gastrita u detej. [Approaches to the treatment of autoimmune gastritis in children]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2007; 52(6): 33–9. (In Russian).
10. Volynec G.V., Belyaev D.L., Filatov F.P., Skvortcova T.A., Potapov A.S., Evlyuhina N.N., Venediktova M.M., Varichkina M.A. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika i hronicheskie aktivnye herpesvirusnye infekcii u detej. [Inflammatory bowel disease and chronic active herpesvirus infections in children]. Detskie infekcii. 2015; 14(2): 16–22. (In Russian).
11. Volynec G.V., Vinogradova T.V., Ivanova E.K., Shapovalova T.G. Osobennosti ghumoral'nogo zvena immuniteta u detej s razlichnymi tipami hronicheskogo gastrita v zavisimosti ot etiologii zabolevaniya. [Features of the humoral link of immunity in children with various types of chronic gastritis, depending on the etiology of the disease]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; 3: 35–41. (In Russian).
12. Volynec G.V., Potapov A.S., Cimbalo E.G., Venediktova M.M., Filatov F.P. Vyyavlenie herpes-virusnyh infekcij u detej s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Identification of herpes viral infections in children with inflammatory bowel diseases]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2009; 2–3: M16. (In Russian).
13. Volynec G.V., Havkin A.I., Babayan M.L. i drugie. Virus Epshtejna–Barr u detej s hronicheskim gastritom. [Epstein–Barr virus in children with chronic gastritis]. Zhurnal detskoj gastroenterologii i pitaniya. 2004; 39: 395. (In Russian).
14. Garanzha T.A., Filatov F.P. Diagnostika infekcij, vyzvannyh virusom Epshtejna–Barr i citomegalovirusom v gematologicheskom stacionare. [Diagnosis of infections caused by the Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in a hematological hospital]. Aktual'nye problemy herpesvirusnyh infekcij. Pod red. D.K. L'vova, I.F. Barinskogo, M.M. Garaeva, L.M. Alimbarovoj. M.; 2004: 124. (In Russian).
15. Gonchar N.V., Dumova N.B., Nasyrov R.A., Shac I.A. Issledovanie biopiatov slizistoj obolochki pishchevoda na DNK-virusnuyu infekciyu u detej s gastroezofageal'noj refluksnoj bolezn'yu. [Study of biopsy specimens of the esophageal mucosa for DNA viral infection in children with gastroesophageal reflux disease]. V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej Materialy 9-ogo simpoziuma. 2002: 47–8. (In Russian).
16. Gonchar N.V., Dumova N.B., SHac I.A., Nasyrov R.A., Bajburina N.A. O roli gerpeticheskoy infekcii v geneze gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni v detskom vozraste. [On the role of herpes infection in the genesis of gastroesophageal reflux disease in childhood. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001; 11(5): 6. (In Russian).
17. Gurcevic V.E., Afanas'eva T.A. Geny latentnoj infekcii virusa Epshtejna–Barr i ih rol' v vozniknovenii neoplazij. [Genes of latent infection of the Epstein-Barr virus and their role in the occurrence of neoplasia].

- sias]. Rus. zhurn. VICH/SPID i rodstvennye problemy. 1998; 2(1): 68–75. (In Russian).
18. Dumova N.B., Gonchar N.V., Nasyrov R.A. Latentnaya DNK-virusnaya infekciya slizistoj obolochki pishchevoda i gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detej. [Latent DNA viral infection of the esophageal mucosa and gastroesophageal reflux disease in children]. V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej Materialy 9-ogo simpoziuma. 2002: 48–50. (In Russian).
 19. Ermak S.YU., Lyalikov S.A., Zubrickij M.G., Borodavko O.N. Primenenie preparata cikloferon v terapii hronicheskikh gastroduodenitov u detej. [The use of the drug cycloferon in the treatment of chronic gastroduodenitis in children]. Antibiotiki i himioterapiya. 2014; 59(7–8): 25–9. (In Russian).
 20. Ermak S.Yu., Lyalikov S.A., Zubrickij M.G. Morfologicheskie osobennosti hronicheskikh virusassociirovannyh gastritov i duodenitov. [Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27(2): 19–26. (In Russian).
 21. Ivanova O.N. Osobennosti immunnogo statusa u detej s infekciej virus Epshtejna–Barr. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. [Features of the immune status in children with Epstein–Barr virus infection]. 2016; (5):79. (In Russian).
 22. Isakov V.A. Gerpessvirusnye infekcii cheloveka. [Human herpesvirus infections]. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: SpecLit; 2013. (In Russian).
 23. Kornienko E.A., Filyushkina E.I., Nasyrov R.A., Antonov P.V. Etiologiya hronicheskogo ezofagita u detej. [Etiology of chronic esophagitis in children]. Medicinskij sovet. 2013; 1–2: 84–8. (In Russian).
 24. Krulevskij V.A., Novikova V.P., Azanchevskaya S.V. i dr. Morfologicheskie i ul'trastrukturnye osobennosti hronicheskogo gastrita u lic raznogo vozrasta, imeyushchih v syvorotke krovi markery persistiruyushchih gerpeticheskikh infekcij. [Morphological and ultrastructural features of chronic gastritis in persons of different ages with markers of persistent herpetic infections in the blood serum]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke: Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno — prakticheskoy konferencii. M.: RUDN; 2006: 275. (In Russian).
 25. Krulevskij V.A., Petrovskij A.N., Anichkov N.M., Novikova V.P. Ekspressiya KI-67 pri hronicheskom gastrite (HG) u pacientov s VEB-infekciej. [Expression of KI-67 in chronic gastritis (CG) in patients with EBV infection]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2011; 4: M17(In Russian).
 26. Krulevskij V.A., Petrovskij A.N., Novikova V.P., Azanchevskaya S.V., Kitaeva L.V., Kalinina E.Yu. Cito-geneticheskie narusheniya v zheludochnom epiteliu u bol'nyh s hronicheskim gastritom, associirovannym s inficirovaniem virusom Epshtejn–Barr. [Cytogenetic disorders in the gastric epithelium in patients with chronic gastritis associated with infection with the Epstein–Barr virus]. Vrach-aspirant. 2011; 48(5.2): 355–9. (In Russian).
 27. Krulevskij V.A., Anichkov N.M., Novikova V.P., Petrovskij A.N. Morfologicheskie osobennosti hronicheskogo gastrita pri inficirovanii Helicobacter Pylori (HP) i virusom Epshtejna–Barr (VEB). [Morphological features of chronic gastritis during infection with Helicobacter Pylori (HP) and Epstein–Barr virus (EBV)]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2011; 11(4) 58–4. (In Russian).
 28. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Osobennosti techeniya hronicheskogo gastroduodenita, associirovannogo s Helicobacter pylori, pri persistirovanii virusa Epshtejna–Barr u detej. [Features of the course of chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter pylori with persistence of the Epstein–Barr virus in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 11(1): 63–5. (In Russian).
 29. Malashenkova I.K., Didkovskij N.A., Sarsaniya Zh.Sh. i dr. Klinicheskie formy hronicheskoy Epshtejn–Barr virusnoj infekcii: voprosy diagnostiki i lecheniya. [Clinical forms of chronic Epstein–Barr viral infection: issues of diagnosis and treatment]. Lech. vrach. 2003; 9: 32–8. (In Russian).
 30. Nedz'ved' M.K., Zubrickij M.G. Morfologicheskaya diagnostika gerpeticheskikh infekcij pri hronicheskom gastrite u vzroslyh. [Morphological diagnosis of herpetic infections in chronic gastritis in adults]. Medikobiologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. 2011; 2(6): 114–21. (In Russian).
 31. Nelyubin V.N. Immunopatogeneticheskie osobennosti razvitiya hronicheskogo vospaleniya u bol'nyh s gastroduodenal'noj patologiej, obuslovlennoj Helicobacter pylori i virusami gerpesa. [Immunopathogenetic features of the development of chronic inflammation in patients with gastroduodenal pathology caused by Helicobacter pylori and herpes viruses]. Avtoref. dis.. d-ra med. nauk. M.; 2010. (In Russian).
 32. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti hronicheskogo gastrita v raznom vozraste. [Etiopathogenetic and clinical and morphological features of chronic gastritis at different ages]. Avtoref. dis. .. d-ra med. Nauk. SPb.; 2009. (In Russian).
 33. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti hronicheskogo gastrita v raznom vozraste. [Etiopathogenetic and clinical and morphological features of chronic gastritis at different ages]. Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. GOUVPO "Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya". Sankt-Peterburg. 2009. (In Russian).
 34. Novikova V.P., Aksenov O.A., Nasyrov R.A., Krulevskij V.A., Evstratova Yu.S. Gerpeticheskie infekcii pri hronicheskom gastrite u lic raznogo vozrasta. [Herpetic infections in chronic gastritis in people of different

- ages]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2006; 2: 117–20. (In Russian).
35. Novikova V.P., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Hakidzhimana Yu.S., Karpeeva Yu.N., Petrovskij A.N. Morfologicheskie osobennosti hronicheskogo gastrita, svyazannogo s virusom Epshtejna–Barra, u detej. [Morphological features of chronic gastritis associated with the Epstein–Barr virus in children]. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104. (S3): A101–A102. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.237.
 36. Novikova V.P., Krulevskij V.A., Petrovskij A.N. Epshtejn–Barr virusnaya infekciya pri nekhelikobakternom hronicheskom gastrite u lic raznogo vozrasta. [Epstein–Barr viral infection in non-Helicobacter pylori chronic gastritis in people of different ages]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2008; 3(28): 87–90. (In Russian).
 37. Novikova V.P., Sidorkin A.O., Anichkov N.M., Azanchevskaya S.V. Morfofunkcional'nye osobennosti autoimmunnogo gastrita u lic raznogo vozrasta. [Morphofunctional features of autoimmune gastritis in people of different age]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 5: 26–30. (In Russian).
 38. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskie osobennosti autoimmunnogo hronicheskogo gastrita. [Etiopathogenetic features of autoimmune chronic gastritis]. V sbornike: Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nica: kliniko-diagnosticheskie i organizacionnye problemy Sbornik nauchnyh trudov. Sankt-Peterburg. 2008: 163–79. (In Russian).
 39. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., i dr. Epshtejna–Barr virusnaya infekciya u detej: sovershenstvovanie programmy diagnostiki i lecheniya. [Epstein–Barr viral infection in children: improving the diagnostic and treatment program]. Detskie infekcii. 2016; 15(1): 15–23. (In Russian).
 40. Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S. Hronicheskij gastroduodenit u detej: klinicheskie varianty, osobennosti diagnostiki i lecheniya. [Chronic gastroduodenitis in children: clinical options, features of diagnosis and treatment]. Yaroslavl', 2016. (In Russian).
 41. Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V. i dr. VEB-mononukleoz na hospital'nom etape: klinicheskaya harakteristika i etiotropnaya terapiya u detej razlichnogo vozrasta. [EBV mononucleosis at the hospital stage: clinical characteristics and etiotropic therapy in children of different ages]. Pediatr. 2018; 9(6): 77–82. DOI: 10.17816/PED9677-82 (In Russian).
 42. Timchenko V.N., Bannova S.L., Fedorova A.V., Nazarova A.N. Kliniko-laboratornye kriterii tyazhesti i principy terapii ostrogo infekcionnogo mononukleoz Epshtejna–Barr virusnoj etiologii u detej. [Clinical and laboratory criteria of severity and principles of treatment of acute infectious Epstein-Barr mononucleosis of viral etiology in children]. Pediatr. 2015; 6(4): 147–53. DOI: 10.17816/PED64147-153 (In Russian).
 43. Timchenko V.N., Hmylevskaya S.A. Bolezni civilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike peditra. [Diseases of civilization (measles, EBV-mononucleosis) in the practice of a pediatrician]. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: SpecLit; 2017: 526. (In Russian).
 44. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Abdul S.SH., Aksenov O.A., Miheeva E.A., Goncharova L.B., Yur'ev V.V., Evstratova Yu.S. Hronicheskaya virusnaya infekciya Epshtejna–Barra u detej, imeyushchih vysokij uroven' antitel K N⁺/K⁺-ATFaze parietal'nyh kletok zheludka v syvorotke krovi. [Chronic viral Epstein-Barr infection in children with a high level of antibodies to H⁺/K⁺-ATPase of gastric parietal cells in blood serum]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2005; 4: 78–81. (In Russian).
 45. Fedorova A.V., Timchenko V.N., Bannova S.L. i dr. Autoimmunnnye i limfoproliferativnye zlokachestvennye zabolvaniya, associirovannye s Epshtejna–Barr virusnoj infekciej. [Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein–Barr viral infection]. Pediatr. 2019; 10(4): 89–96. DOI: 10.17816/PED10489-96 (In Russian).
 46. Filyushkina E.I., Kornienko E.A., Nasyrov R.A., Loboda T.B. Rol' virusnyh infekcij v razvitiu hronicheskikh ezofagitov u detej. [The role of viral infections in the development of chronic esophagitis in children]. Zhurnal infektologii. 2011; 3(4): 92–7. (In Russian).
 47. Haraeva Z.F., Appaeva B.T. Soderzhanie sFas v syvorotke krovi pacientov s gerpeticheskoy infekciej. [SFas content in blood serum of patients with herpes infection]. Ros. immunologicheskij zhurnal. 2008; 2(2–3): 263. (In Russian).
 48. Shestakova I.V., Malyshev N.A., Lebedev V.V. i dr. Infektsionnyy mononukleoz u vzroslykh. [Infectious mononucleosis in adults]. Klinicheskiye rekomendatsii [internet]. M.: Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektsionistov; 2014. Dostupno po: <http://nauka.x-pd.ru/17raznoe/166836-1-klinicheskie-rekomendacii-infekcionny-mononukleoz-vzroslih-utverzhdeniresheniem-plenuma-pravleniya-nacionalnogo-nauchn.php>. (In Russian).
 49. Allison C.C., Ferrand J., McLeod L., Hassan M., Kaparakis-Liaskos M., Grubman A., Bhathal P.S., Dev A., Sievert W., Jenkins B.J., et al. Nucleotide oligomerization domain 1 enhances IFN- γ signaling in gastric epithelial cells during Helicobacter pylori infection and exacerbates disease severity. J. Immunol. 2013; 190: 3706–15. DOI: 10.4049/jimmunol.1200591.
 50. Bagheri N., Azadegan-Dehkordi F., Shirzad M., Zamanzad B., Rahimian G., Taghikhani A., Rafieian-Kopaei M., Shirzad H. Mucosal interleukin-21 mRNA expression level is high in patients with Helicobacter

- pylori and is associated with the severity of gastritis. *Cent.-Eur. J. Immunol.* 2015; 40: 61–7. DOI: 10.5114/ceji.2015.50835.
51. Buzás G.M., Konderák J. Co-infection with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus in benign upper digestive diseases: An endoscopic and serologic pilot study. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4(3): 388–94. DOI: 10.1177/2050640615610265. Epub 2015 Oct 13.
 52. Carbo A., Olivares-Villagómez D., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Chaturvedi R., Piazuelo M.B., Delgado A., Washington M.K., Wilson K.T., Algood H.M. Systems modeling of the role of interleukin-21 in the maintenance of effector CD4⁺T cell responses during chronic *Helicobacter pylori* infection. *MBio.* 2014; 5: e01243–14. DOI: 10.1128/mBio.01243-14.
 53. Cárdenas-Mondragón M.G., Carreón-Talavera R., Camorlinga-Ponce M., Gomez-Delgado A., Torres J., Fuentes-Panana E.M. Epstein-Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS ONE.* 2013; 8: e62850. DOI: 10.1371/journal.pone.0062850.
 54. Cárdenas-Mondragón M.G., Torres J., Sánchez-Zauco N., Gómez-Delgado A., Camorlinga-Ponce M., Maldonado-Bernal C., Fuentes-Panana E.M. Elevated levels of Interferon- γ are associated with Epstein-Barr virus reactivation in patients with the intestinal type of gastric cancer. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 7069242. DOI: 10.1155/2017/7069242.
 55. Caruso R., Fina D., Peluso I., Fantini M.C., Tosti C., Del Vecchio Blanco G., Paoluzi O.A., Caprioli F., Andrei F., Stolfi C. et al. IL-21 is highly produced in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa and promotes gelatinases synthesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 5957–65. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5957.
 56. Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2019; 43(6): 674–83. DOI: 10.1093/femsre/fuz023.
 57. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease. *Oral. Dis.* 1997; 3(1): 153–6.
 58. Dixon B.R.E.A., Hossain R., Patel R.V., Algood H.M.S. Th17 Cells in *Helicobacter pylori* Infection: A Dichotomy of Help and Harm. *Infect. Immun.* 2019; 87. DOI: 10.1128/IAI.00363-19.
 59. Fukayama M., Abe H., Kunita A., Shinozaki-Ushiku A., Matsusaka K., Ushiku T., Kaneda A. Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Virchows Arch.* 2020; 476(3): 353–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02724-4. Epub 2019 Dec 13. Review.
 60. Jeffrey I. Cohen The biology of Epstein — Barr virus: lessons learned from the virus and the host. *Current Opinion in Immunology.* 1999; 11: 365–70.
 61. Kazmirschuk V.E., Miroshnikova M.I. Treatment of complicated Epstein-Barr viral infections. *Modern infections.* 2002; 4: 12–19.
 62. Kim J.Y., Bae B.N., Kang G., Kim H.J., Park K. Cytokine expression associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinogenesis. *APMIS.* 2017; 125(9): 808–15. DOI: 10.1111/apm.12725. Epub 2017 Jul 24.
 63. Kojima K., Nagayama R., Hirama S. et al. Epstein-Barr virus infection resembling autoimmune hepatitis with lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase anomaly. *J. Gastroenterol.* 1999; 34(6): 706–12.
 64. Laichalk L.L., Hochberg D., Babcock G.J., Freeman R.B., Thorley-Lawson D.A. 2002. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity.* 2016; 16: 745–54. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7.
 65. Lebre M.C., Vieira P.L., Tang M.W., Aarass S., Helder B., Newsom-Davis T., Tak P.P., Screaton G.R. Synovial IL-21/TNF-producing CD4. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101: 775–83. DOI: 10.1189/jlb.5A0516-217RR.
 66. Magdalini Pape, Kalliopi Mandraveli, Ioannis Sidiropoulos, Dimitrios Kolioukas, Stella Alexiou-Daniel, Filanthi Frantidou. Unusual Epstein-Barr esophageal infection in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Reports.* 2009; 3: 7314. Published online 2009 Jun 29. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7314.
 67. Min K., Kim J.Y., Lee S.K. Epstein-Barr virus miR-BART1-3p suppresses apoptosis and promotes migration of gastric carcinoma cells by targeting DAB2. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(4): 694–707. DOI: 10.7150/ijbs.36595.
 68. Ming-Shiang W.U., Chia-Tung Shun, Chung-Chun W.U. et al. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinomas: Relation to *H. pylori* infection and Genetic Alterations. *Gastroenterology.* 2000; 118: 1031–8.
 69. Minoura-Etoh J., Gotoh K., Sato R., Ogata M., Kaku N., Fujioka T., Nishizono A. *Helicobacter pylori*-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 905–11. DOI: 10.1099/jmm.0.46580-0.
 70. Nakamura S., Ueki T., Yao T. et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma: special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer.* 1994; 73: 2239–49.
 71. Nishikawa J., Shuto T., Yanagi A., Takagi T., Ogawa R., Sasaki S., Goto A., Hamabe K., Hashimoto S., Okamoto T., Sakaida I. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas developed after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin J Gastroenterol.* 2020. DOI: 10.1007/s12328-020-01094-8.
 72. Oertel S.H. & Riess H. Antiviral treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferations. *Recent Results. Cancer. Res.* 2002; 159: 89–95.
 73. Ohfuji S., Osaki M., Tsujitani S. et al. Low frequency of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric

- carcinoma with lymphoid stroma. *Int. J. Cancer*. 1996; 68: 710–15.
74. Ohfuji S., Osaki M., Tsujitani S. et al. Low frequency of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Int. J. Cancer*. 1996; 68: 710–15.
 75. Ortega C., Estévez O.A., Fernández S., Aguado R., Rumbao J.M., Gonzalez T., Pérez-Navero J.L., Santamaría M. Interleukin-21 overexpression dominates T cell response to Epstein-Barr virus in a fatal case of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *Clin. Vaccine Immunol*. 2013; 20: 765–71. DOI: 10.1128/CVI.00002-13.
 76. Ott G., Kirchner T.H., Muiller-Hermelink H.K. Monoclonal Epstein-Barr virus genomes lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology*. 1994; 25: 323–9.
 77. Pagano J.S. Epstein — Barr Virus and the Infectious Mononucleosis Syndrome. In: Humes H.D., Dupont H.L., eds. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th edn. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 2000: 2181–5.
 78. Rahal E.A., Hajjar H., Rajeh M., Yamout B., Abdelnoor A.M. Epstein-Barr Virus and Human herpes virus 6 Type A DNA Enhance IL-17 Production in Mice. *Viral Immunol*. 2015; 28: 297–302. DOI: 10.1089/vim.2014.0129.
 79. Rickinson A.B. & Kieff E. Epstein-Barr Virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 4th edn. Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins, 2001: 2575–2628.
 80. Salloom N., Hussein H.M., Jammaz R., Jiche S., Uthman I.W., Abdelnoor A.M., Rahal E.A. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546.
 81. Salmi M., Jalkanen S. 2005. Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment. *Immunol Rev*. 206: 100–13. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00285.x.
 82. Shibata D., Weiss L.M. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. *Am. J. Pathol*. 1992; 140: 769–74.
 83. Shiomi S., Toriie A., Imamura S., Konishi H., Mitsufuji S., Iwakura Y., Yamaoka Y., Ota H., Yamamoto T., Imanishi J. et al. IL-17 is involved in Helicobacter pylori-induced gastric inflammatory responses in a mouse model. *Helicobacter*. 2008; 13: 518–24. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00629.x.
 84. Singh S., Jha H.C. Epstein-Barr Virus Coinfection with Helicobacter pylori in Gastric Cancer. *J Oncol*. 2017; 2017: 3456264. DOI: 10.1155/2017/3456264. Epub 2017 Mar 21. Review.
 85. Tian S., Westbrook L.M., Xiao S.Y., Zhang Y., Huang Y., Wang H.L. *Am J Surg Pathol*. The Morphologic Features of Primary Epstein-Barr Virus Infection in the Gastrointestinal Tract: An Approach to Correct Diagnosis. 2019; 43(9): 1253–63. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001319.PMID: 31283632
 86. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y. et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am. J. Pathol*. 1993; 143: 1250–4.
 87. Yanai H., Chihara D., Harano M., Sakaguchi E., Murakami T., Nishikawa J. Epstein-Barr Virus-associated Early Gastric Cancer Treated with Endoscopic Submucosal Dissection: A Possible Candidate for Extended Criteria of Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med*. 2019; 58(22): 3247–50. DOI: 10.2169/internal-medicine.3055–19. Epub 2019 Nov 15.
 88. Yanai H., Murakami T., Yoshiyama H. et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. *J. Clin. Gastroenterol*. 1999; 29: 39–43.
 89. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus. 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 757–68. DOI: 10.1038/nrc1452.
 90. Zhang J., Li X., Hu J., Cao P., Yan Q., Zhang S., Dang W., Lu J. Long noncoding RNAs involvement in Epstein-Barr virus infection and tumorigenesis. *Viol J*. 2020; 17(1): 51. DOI: 10.1186/s12985-020-01308-y. Review.
 91. Zhang Y., Chen J.N., Dong M., Zhang Z.G., Zhang Y.W., Wu J.Y., Du H., Li H.G., Huang Y., Shao C.K. Clinical significance of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia in Epstein-Barr virus-associated and Epstein-Barr virus-negative gastric cancer. *Hum Pathol*. 2017; 63: 128–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.02.016. Epub 2017 Mar 12.
 92. Zuo L., Yue W., Du S., Xin S., Zhang J., Liu L. et al. An update: Epstein-Barr virus and immune evasion via micro RNA regulation. *Viol Sin*. 2017; 32: 175–87. DOI: 10.1007/s12250-017-3996-5.

ИНТЕРЛЕЙКИН-10. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© Ольга Петровна Гурина¹, Ольга Николаевна Варламова¹, Лилия Фаузятровна Мухитова²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Ольга Петровна Гурина — к.м.н., с.н.с. лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии». E-mail: ol.gurina@yandex.ru ORCID ID 0000-0002-10665423

РЕЗЮМЕ: Цель работы: на основе анализа современной научной литературы, с помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar, описать биологическую и клиническую значимость противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10 (IL-10). В обзоре представлены данные экспериментальных, клинических и лабораторных исследований IL-10 при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях, которые позволяют сделать вывод о его роли в развитии и исходе патологического процесса в зависимости от полиморфизма гена IL-10, а также о его парадоксальном влиянии на те или иные заболевания. IL-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов Th2. Противовоспалительный цитокин IL-10 обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокиногенеза, во многом определяющим направленность иммунных реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерлейкин-10; цитокины; цитокиновый статус.

INTERLEUKIN-10. BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE

© Olga P. Gurina¹, Olga N. Varlamova¹, Lilia F. Mukhitova²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

²First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Olga P. Gurina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher laboratory «Medical and social problems in pediatrics». E-mail: ol.gurina@yandex.ru ORCID ID 0000-0002-10665423

ABSTRACT: Purpose: based on the analysis of modern scientific literature, using electronic databases — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar, to describe the biological and clinical significance of the anti-inflammatory cytokine-interleukin-10 (IL-10). The review presents data from experimental, clinical and laboratory studies of IL-10 in oncological, auto-immune, allergic, infectious and other diseases, which allow us to conclude about its role in the development and outcome of the pathological process depending on the polymorphism of the IL-10 gene, as well as its paradoxical effect on certain diseases. IL-10 serves as an important regulator of the immune response, suppressing the activity of macrophages and Th1 cells and ensuring the implementation of certain biological effects of Th2. Anti-inflammatory cytokine IL-10 has the ability to suppress immune inflammation and is an important regulator of cytokinogenesis, largely determining the direction of immune responses.

KEY WORDS: interleukin-10; cytokines; cytokine status.

ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин-10 (англ.: *Interleukin-10*, *IL-10*) — противовоспалительный, иммуносупрессивный цитокин, продукт гена человека

IL10. Впервые был выделен и охарактеризован Т.Р. Мосманом и его коллегами в 1989–1990-х годах [9, 41]. Первоначально он был назван фактором, ингибирующим синтез цитокинов (CSIF) [9, 12, 13, 41]. Интерлейкин-10 является

димерным белком, каждая субъединица которого состоит из 178 аминокислот. Он относится ко 2-му классу цитокинов вместе с интерлейкинами 19, 20, 22, 24, 26 и интерферонами 1-го типа (альфа, бета, эILON, каппа и омега), 2-го типа (гамма) и 3-го типа (лямбда, или интерлейкины 28 и 29) [9, 12, 13, 41].

IL-10 продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами и, в меньшей степени, лимфоцитами, включая Т-хелперы типа 2 (Th2), тучными клетками, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ регуляторными Т-клетками, цитотоксическими клетками и некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов [1, 43]. Интерлейкин-10 может синтезироваться моноцитами в ответ на активацию PD-1. Экспрессия этого интерлейкина в обычных условиях минимальна в нестимулированных тканях и требует активации клеток обычной либо патогенной микрофлорой [3, 39].

IL-10 имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, снижает активность макрофагов и моноцитов. Снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2. IL-10 может стимулировать синтез иммуноглобулина Е (IgE). В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен IL-4.

Передача сигнала, опосредуемого интерлейкином-10, обеспечивается рецепторным комплексом, состоящим из 2 IL10RA (альфа-субъединиц) и 2 IL10RB (бета-субъединиц). IL-10 активирует STAT3-опосредуемый сигнальный путь. Фосфорилирование рецепторов проходит под действием киназ JAK1 и Tyk2 для альфа- и бета-субъединиц, соответственно [9, 13, 22, 33, 41].

У человека ген IL-10 находится в хромосоме 1 и содержит 5 экзонов. Это: -3575, -2763, -1082, -819 и -592. Они определены относительно их положения в последовательности гена IL-10 перед сайтом инициации транскрипции [12, 34]. Проведены исследования, где изучались ассоциации между тремя промоторными полиморфизмами -592C/A (rs1800872), -819C/T (rs1800871) и -1082A/G (rs1800896) гена интерлейкина-10 с восприимчивостью к синдрому псевдоэксфолиации (PEX), псевдоэксфолиативной глаукоме (PEXG) и первичной открытоугольной глаукоме (POAG). Результаты показали, что генотип AA SN-IL-10 -592C/A ассоциирован с PEX, генотип AA-1082A/G связан с восприимчивостью к PEXG, а генотип TT -819C / T к POAG [12, 34].

В настоящее время проведены научные исследования, раскрывающие различные свойства интерлейкина-10, и роль этого цитокина в развитии патологического процесса при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях. Есть данные об исследовании IL-10 при меланоме, карциноме, лимфоме, системной красной волчанке, аллергическом контактном дерматите, рассеянном склерозе, астме, а также его терапевтическом применении в клинической практике при ревматоидном артрите, псориазе, болезни Крона, гепатите С [1, 3].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

На основе анализа современной научной литературы описать биологическую и клиническую значимость противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, E-library, Google Scholar и ключевых слов — интерлейкин-10, цитокины, цитокиновый статус было найдено более 51 000 источников. Отобран 51 источник для анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интерлейкин-10 обладает множественными плейотропными воздействиями на иммунорегуляцию и воспаление. После открытия интерлейкина-10 первоначально было обнаружено, что он подавляет синтез цитокинов, презентацию антигенов и активацию CD4⁺Т-клеток. Позже было показано, что он ингибирует индукцию секреции провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-1 β , IL-12 и интерферона-гамма), опосредованную липополисахаридом и другими бактериальными продуктами через активацию Толл-подобных рецепторов на миелоидных клетках. Кроме того, IL-10 способен усиливать продукцию антагониста рецептора IL-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным IL-1. IL-10 описан как фактор, продуцируемый мононуклеарными фагоцитами и усиливающий Т-клеточный ответ на антигены или поликлональные активаторы, т.е. является коstimулятором Т-клеточной активации [21, 26].

IL-10 подавляет экспрессию молекул MHC II класса, пролиферацию Т-клеток, вызванную митогенами, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа. В то же время

IL-10 выступает в качестве кофактора IL-2 и IL-7 в отношении пролиферации тимоцитов, служит синергистом IL-4, усиливает пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза, повышает синтез IgM, IgA, IgE. В результате IL-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [2, 12, 22, 34].

По мнению ряда авторов, среди идентифицированных к настоящему времени групп «генов-кандидатов», определяющих развитие атопического дерматита (АД), наибольший интерес представляют изменения нуклеотидной последовательности в генах белков цитокиновой сети, в частности в генах IL-4, IL-10, IL-13, приводящих к формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в том числе к АД, путем взаимодействия со своими рецепторами на В-клетках и активации синтеза иммуноглобулина Е [2, 12, 22, 34].

Многочисленные исследования посвящены роли интерлейкина-10 в патогенезе рака. Получены противоречивые результаты. Одни ученые полагают, что IL-10 уменьшает противоопухолевый иммунный ответ. Ряд исследований демонстрируют положительную корреляцию между уровнями IL-10 и плохим прогнозом заболевания для пациента. Это касается различных форм рака, включая меланому, рак легкого и лимфому. Некоторые исследования показывают, что IL-10 может продуцироваться самими опухолевыми клетками как механизм ухода от иммунного надзора [1, 22, 23, 31, 36, 50]. В то же время, другие ученые подтверждают выраженное противоопухолевое действие IL-10. Ряд исследований демонстрируют быстрое отторжение опухоли при усиленной секреции IL-10. Интересно, что на последующее введение тех же опухолевых клеток происходит их немедленное отторжение. Все это указывает на роль IL-10 в развитии иммунной памяти [22, 31, 36, 50].

Эффект IL-10 в отношении опухолевого роста не столь однозначен. Например, у IL-10-трансгенных мышей опухоли более агрессивны, а введение лимфоцитов от этих мышей способствует ускорению роста опухоли. Однако было показано ингибирующее действие IL-10-продуцирующих опухолевых клеток человека у иммуносупрессивных или бестимусных мышей. Таким образом, предполагается, что эффект зависит от состояния иммунокомпетентных клеток. Полученные данные о влиянии IL-10 на антигенпрезентирующую способность дендритных клеток могут быть использованы для повышения эф-

фективности противоопухолевых вакцин [5, 7, 10, 16, 23–25, 31, 36].

Имеются исследования, где проанализирована микроанатомическая экспрессия иммуносупрессивного цитокина IL-10 в тканях легких пациентов, перенесших операцию по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Были проведены иммуногистохимические исследования на гистологических препаратах легочной ткани, взятых из опухолевых и контрольных участков легких пациентов (n=48), перенесших операцию по поводу НМРЛ [5, 7, 9, 10, 16, 24, 25]. Чтобы понять, был ли IL-10 связан с опухолевыми клетками, ученые определили количество IL-10-позитивных клеток в препаратах легочной ткани различной локализации. Обнаружено, что количество IL-10-позитивных клеток было повышено в контрольных участках легких пациентов с аденокарциномой по сравнению с участками, пораженными опухолью, а также по сравнению с контрольными и пораженными опухолью участками легких при плоскоклеточном раке. В целом эта тенденция сохранялась у всех пациентов с НМРЛ. Кроме того, обнаружено, что мРНК не была снижена в участках, пораженных опухолью у пациентов с аденокарциномой. Это указывает на наличие ингибиторных механизмов по трансляции белка IL-10 в опухолевой ткани. У пациентов с плоскоклеточным раком наблюдалась пониженная регуляция мРНК в месте опухолевого процесса по сравнению с контрольными участками. Таким образом, обнаружена пониженная регуляция IL-10 в опухолевой ткани у пациентов с НМРЛ [5, 25]. Ученые выявили прямую положительную корреляцию между мРНК и размером опухоли у больных аденокарциномой и, в целом, у больных НМРЛ. Это указывает на возможную связь между мРНК в клетках окружающих опухоль и размером опухоли.

Чтобы лучше охарактеризовать клетки, экспрессирующие IL-10 в опухоли легкого, было проведено иммунное окрашивание тканевых препаратов анти-IL-10 и анти-CD3 антителами с целью выявления связи между IL-10 и Т-лимфоцитами при НМРЛ. Но значительной совместной локализации этих двух маркеров в легочных тканях не найдено. Кроме того, уровень маркера CD3 был повышен в ткани опухоли у пациентов, страдающих аденокарциномой. Этот факт подтверждает, что основным типом клеток, продуцирующих IL-10 в легких больных, были не Т-лимфоциты. С учетом морфологии предполагается, что эти окрашенные клетки являются макрофагами и лейкоцитами, реже — опухолевыми клетками [7, 9, 10,

16]. Представленные данные свидетельствуют о том, что IL-10 противодействует эффектам других противовоспалительных цитокинов. И это приводит к возможной резистентности опухоли к иммунотерапии.

Неоднозначна и оценка роли IL-10 при аутоиммунных заболеваниях. Например, обнаружено, что при псориазе имеется относительный дефицит экспрессии мРНК IL-10 в коже по сравнению с другими воспалительными дерматозами. У пациентов на фоне проведения антипсориазной терапии отмечалась более высокая экспрессия мРНК IL-10 мононуклеарными клетками периферической крови, чем до начала терапии. Это позволило предположить, что IL-10 может обладать антипсориазными свойствами, поэтому были проведены исследования с подкожным введением IL-10 (8 мкг/кг/сут) в течение 24 дней у трех пациентов. Выявлена клиническая эффективность, измеряемая по объективным и субъективным показателям. Наблюдались иммуносупрессивные эффекты (угнетенная моноцитарная экспрессия HLA-DR, сниженная секреция TNF-альфа и IL-12, пониженный уровень IL-12 в плазме крови и замедленная реакция на антигены), а также сдвиг в сторону цитокинового паттерна 2-го типа (увеличение доли IL-4, IL-5 и IL-10, продуцирующих их Т-клеток, селективное повышение уровня IgE в сыворотке крови) [6]. Последующие исследования показали положительную динамику у пациентов с псориазом на лечение комбинацией IL-4, IL-10 и IL-11 [40].

В отличие от псориаза и большинства других аутоиммунных заболеваний, при системной красной волчанке (СКВ) в патогенетический механизм вовлечено перепроизводство IL-10. Увеличение IL-10 у нелеченных пациентов с СКВ впервые было описано в 1993 году. Причем уровень IL-10 в сыворотке крови положительно коррелировал с тяжестью заболевания [44].

В одной из работ ученые проанализировали, способствовала ли повышенная продукция IL-10 аномальной продукции иммуноглобулинов и аутоантител при СКВ. Роль IL-10 сравнивали с ролью IL-6, другого цитокина, который предположительно участвует в этих процессах. Спонтанная продукция *in vitro* IgM, IgG и IgA мононуклеарными клетками периферической крови от больных СКВ была слабо стимулирована рекомбинантным IL (rIL)-6, но сильно стимулирована рекомбинантным IL (rIL)-10. Эта продукция практически не повлияла на анти-IL-6 антитела, но значительно уменьшила анти-IL-10 антитела. Был протестирован *in vivo* эффект этих антител у мышей

с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, которым вводили мононуклеарные клетки от больных СКВ. Анти-IL-6 незначительно повлиял на концентрацию аутоантител к человеческому иммуноглобулину в сыворотке крови мышей. Тогда как анти-IL-10 сильно ингибировал выработку аутоантител и, в меньшей степени, общего IgG человека. Эти результаты указывают на то, что при СКВ продукция иммуноглобулинов В-лимфоцитами в значительной степени зависит от IL-10, и что повышенная продукция IL-10 В-лимфоцитами и моноцитами может представлять собой основной механизм в возникновении аутоиммунных проявлений заболевания [8, 15, 29, 30, 44].

Продукция IL-10 важна при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), которые чаще встречаются в педиатрической практике. IL-10 играет особенно важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, о чем свидетельствует хронический колит, который спонтанно развивается при повреждении гена IL-10 у мышей, находящихся в обычных условиях [27]. Обнаружена значительная корреляция между одним нуклеотидным полиморфизмом в гене IL-10 и ЯК [19]. Кроме того, нарушение продукции IL-10 было выявлено в тяжелых случаях ЯК и БК [14, 32, 28, 46]. Однако последующие клинические испытания дали в основном отрицательные результаты. С одной стороны, лечение рекомбинантным IL-10 не позволило предотвратить рецидив болезни Крона [11]. С другой стороны, многоцентровое исследование показало, что подкожное введение IL-10 пациентам с легкой и средней степенью тяжести болезни Крона было безопасным и приводило к клиническому и эндоскопическому улучшению [18]. Как считают некоторые ученые, единственный разумный способ объяснить эту разницу заключается в том, чтобы связать ее с очень сложными механизмами, регулирующими физиологическую продукцию и реакцию на IL-10, и очевидными техническими трудностями [44, 49].

Проведены исследования, которые доказывают роль IL-10 при таких распространенных заболеваниях, как внебольничная пневмония. В одном из таких исследований рассматривается роль полиморфизма гена IL-10 -1082 G/A у египетских детей с внебольничной пневмонией. В данное исследование были включены 100 пациентов с внебольничной пневмонией и 100 детей контрольной группы. Их возраст колебался от 2 месяцев до 13 лет. У 39 больных заболевание

протекало в легкой форме, у 35 — в средней и у 26 — в тяжелой. За время их пребывания в стационаре 25 пациентов были переведены в ОРИТ, 8 пациентов умерли. У 21 пациента развился тяжелый сепсис. Распределение генотипов IL-10 -1082 различалось между пациентами с внебольничной пневмонией и контрольной группой. Гомозиготный генотип AA был чаще представлен у пациентов с пневмонией (51 %) по сравнению с контрольной группой (27%). Гомозиготные пациенты имели повышенный риск развития внебольничной пневмонии (в 2,8 раза), в то время как генотипы AG/GG не были репрезентативны для пациентов с данным заболеванием. У пациентов с генотипом GG частота тяжелого сепсиса была достоверно выше (54,5%), чем у пациентов с генотипами AG (28,9%) и AA (7,8%). Генотип AA был защитным фактором от тяжелого сепсиса. Распределение генотипов у пациентов, поступивших в ОРИТ во время пребывания в стационаре, было следующим: генотип AA — 9,8%, генотип AG — 34% и генотип GG — 63,6%. Генотип GG нес риск поступления в ОРИТ, а генотип AA был протективным. Госпитальная летальность находилась в значимой корреляции с генотипом GG (36%), в то время как у пациентов с генотипом AG и AA встречалась намного реже. Интересно, что у пациентов с генотипом GG уровень IL-10 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипом AG и генотипом AA [20, 35, 37, 48, 51]. Предполагается, что генетическая информация будет использоваться в будущем клиницистами для определения различных подтипов заболевания и верификации пациентов с внебольничной пневмонией в соответствии с их риском неблагоприятного исхода. Кроме того, генотипирование будет использоваться для определения оптимальных лекарственных средств и их дозировки для лечения пациентов и минимизации побочных эффектов.

Вклад IL-10 в иммунный ответ при респираторных инфекциях был оценен и на других моделях. Экспериментальные работы показывают, что отсутствие IL-10 на ранних стадиях пневмококковой пневмонии чаще всего приводит к летальному исходу, что обусловлено избыточным рекрутированием нейтрофилов в легкие и продукцией провоспалительных цитокинов, усиливающих воспалительную реакцию. Авторы пришли к выводу, что IL-10 играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа против *Streptococcus pneumonia* [38, 42, 45, 47].

При энцефалопатиях у доношенных новорожденных детей экспрессия рецепторов к IL-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии посредством блокирования апоптоза данных клеток, снижения уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к данным цитокинам, а также посредством уменьшения синтеза оксида азота. Таким образом, интерлейкин-10 снижает деструктивные процессы в мозговой ткани при нейродегенеративных заболеваниях [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования IL-10 при онкологических, аутоиммунных, аллергических, инфекционных и других заболеваниях позволяют сделать вывод о его роли в развитии и исходе патологического процесса в зависимости от полиморфизма гена IL-10, а также о его парадоксальном влиянии на те или иные заболевания. IL-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов Th2. Противовоспалительный цитокин IL-10 обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокиногенеза, во многом определяющим направленность иммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. *Педиатр.* 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108.
2. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при атопическом дерматите у детей первого года жизни. *Педиатр.* 2019; 10(6): 35–44. DOI: 10.17816/PED5495-103.
3. Калюжная Л.И., Земляной Д.А. Нарушения теплообмена и лихорадка. *Педиатр.* 2015; 6(1): 124–33. DOI: 10.17816/PED61124-133.
4. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. *Педиатр.* 2017; 8(6): 99–104. DOI: 10.17816/PED8699-104.
5. Almatroodi S., McDonald C., Darby I., Pouniotis D. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. *Cancer Microenviron.* 2016; 9 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12307-015-0174-x.

6. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H. et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest.* 1998; 101: 783–94. DOI: 10.1172/jc11476.
7. Banat G-A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0139073. DOI: 10.1371/journal.pone.0139073.
8. Blair P.A., Norena L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity.* 2010; 32: 129–40. DOI: 10.3892/mmr.2017.738.
9. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., Liang Y., Pils M.C., Heinrich J.-M., Jack R.S., Wunderlich F.T., Brüning J.C., Müller W. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity.* 2011; 34 (4): 566–78. DOI: 10.1007/978-1-4614-7953-6_1.
10. Chen S., Ni G., Wu X., Zhu B., Liao Z., Wang Y., Liu X. Blocking IL-10 signalling at the time of immunization renders the tumour more accessible to T cell infiltration in mice. *Cell Immunol.* 2016; 300: 9–17. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.11.002.
11. Colombel J.F., Rutgeerts P., Malchow H., Jacyna M., Nielsen O.H., Rask-Madsen J. et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut.* 2001; 49: 42–6. DOI: 10.1136/gut.49.1.42.
12. Commins S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1108–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.026.
13. Corre B., Perrier J., Khouri M., Cerboni S., Pellegrini S., Michel F. Type I interferon potentiates T-cell receptor mediated induction of IL-10 — producing CD4⁺T cells. *Eur J Immunol.* 2013; 43(10): 2730–40. DOI: 10.1002/eji.201242977.
14. Correa I., Veny M., Esteller M., Pique J.M., Yague J., Panes J., et al. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol.* 2009; 85: 896–903. DOI: 10.1189/jlb.1108698.
15. David J. DiLillo, Takashi Matsushita, Thomas F. Tedder. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. *Annals Of The New York Academy Of Sciences.* 2010; 38–57. DOI: 10.1111/j.1749–6632.2009.05137.x.
16. Dennis K.L., Blatner N.R., Gounari F., Khazaie K. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(6): 637. DOI: 10.1097/CCO.000000000000006.
17. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 1997; 46: 120–8.
18. Fedorak R.N., Gangl A., Elson C.O., Rutgeerts P., Schreiber S., Wild G. et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1473–82.
19. Franke A., Balschun T., Karlsen T.H., Sventoraityte J., Nikolaus S., Mayr G., et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 1319–23.
20. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., Bella A., Groene M., McElvaney N.G., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2003; 58(2): 154–6. DOI: 10.1136/thorax.58.2.154.
21. Hammer M., Mages J., Dietrich H., Schmitz F., Striebel F., Murray P. J., Wagner H., Lang R. Control of dual-specificity phosphatase-1 expression in activated macrophages by IL-10. *European Journal of Immunology.* 2005; 35(10): 2991–3001. DOI: 10.1002/eji.200526192.
22. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol. Res.* 2010; 47: 185–206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5.
23. Hölsken O., Miller M., Cerwenka A. Exploiting natural killer cells for therapy of melanoma, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13: 23–8. DOI: 10.1111/ddg.12557.
24. Jaeseung Lim. Harnessing Natural Killer Cells' Killing Function in Cancer. *Second Generation Cell and Gene-based Therapies.* 2020: 91–155. DOI: 10.1016/B978-0-12-812034-7.00005-4.
25. Julius Malte Vahl, Juliane Friedrich, Susanne Mittler, Sonja Trump, Lisanne Heim, Katerina Kachler. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer.* 2017; 117(11): 1644–55. DOI: 10.1038/bjc.2017.336.
26. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol.* 2005; 162(1–2): 71–80. DOI: 10.1007/BF00185297.
27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., Rajewsky K., Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993; 75: 263–74.
28. Ljuca F., Gegic A., Salkic N.N., Pavlovic-Calic N. Circulating cytokines reflect mucosal inflammatory status in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55: 2316–26. DOI: 10.1007/s10620-009-1016-9.
29. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J., Maillot M.C., Durand-Gasselín I. et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* 1993; 4: 421–27.
30. Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J. et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1995; 181: 839–44.

31. Mannino M.H., Zhu Z., Xiao H., Bai Q., Wakefield M.R., Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 2015; 367(2): 103–7.
32. Meresse B., Rutgeerts P., Malchow H., Dubucquoi S., Dessaint J.P., Cohard M. et al. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2002; 50: 25–8. DOI: 10.1136/gut.50.1.25.
33. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annual Review of Immunology.* 2001; 19: 683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
34. Mosser D.M., Zhang X. Interleukin-10: New Perspectives on an Old Cytokine. *Immunological Reviews.* 2008; 226: 205–18. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
35. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2011; 128(2): 246–53. DOI: 10.1542/peds.2010-3367.
36. Oseguera C.A.V., Spencer J.V. CmvIL-10 stimulates the invasive potential of MDA-MB-231 breast cancer cells. *PLoS ONE.* 2014; 9(2): e88708. DOI: 10.1371/journal.pone.0088708.
37. Pan W., Zhang A.Q., Yue C.L., Gao J.N., Zeng L., Gu W. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2015; 143: 366–75. DOI: 10.1017/S0950268814000703.
38. Peñaloza H.F., Nieto P.A., Muñoz-Durango N., Salazar-Echegarai F.J., Torres J., Parga M.J., et al. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Immunology.* 2015; 146(1): 100–12. DOI: 10.1111/imm.12486.
39. Pestka S., Krause C. D., Sarkar D., Walter M. R., Shi Y., Fisher P. B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annual Review of Immunology.* 2004; 22(1): 929–79.
40. Roberti M.L., Ricottini L., Capponi A., Sclauzero E., Vicenti P., Fiorentini E. et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014; 28: 133–9.
41. Rutz S., Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 941: 89–116. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5_5.
42. Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., Shi Y., El-Far M., Hill B. J. et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺T cell activation during HIV infection. *Nature Medicine.* 2010; 16(4): 452–9. DOI: 10.1038/nm.2106.
43. Saraiva M., O'Garra A. The Regulation of IL-10 Production by Immune Cells. *Nature Reviews Immunology.* 2010; 10: 170–181. DOI: 10.1038/nri2711.
44. Saxena Ankit, Khosraviani Sam, Noel Sanjeev, Mohan Divya, Donner Thomas, Hamad Abdel Rahim A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine.* 2015; 74(1): 27–34. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.031.
45. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 476–80. DOI: 10.1164/rccm.200210-1164OC.
46. Schreiber S., Heinig T., Thiele H.G., Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1995; 108(5): 1434–44. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4.
47. Schulte L.N., Eulalio A., Mollenkopf H.J., Reinhardt R., Vogel J. Analysis of the host microRNA response to *Salmonella* uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. *EMBO J.* 2011; 30(10): 1977–89. DOI: 10.1038/emboj.2011.94.
48. Seham F. Azab, Mohamed A. Abdalhady, Hosam F. Elsaadany, Mohamed A. Elkomi, Eman M. Interleukin-10–1082 G/A gene polymorphisms in Egyptian children with CAP. *Medicine.* 2016; 95(26): e4013. DOI: 10.1097/MD.0000000000004013.
49. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A., McCann K., Conaway E., Redhu N.S., et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity.* 2014; 40: 706–19. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011.
50. Shouval D.S., Ouahed J., Biswas A., Goettel J.A., Horwitz B.H., Klein C., et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. *Adv. Immunol.* 2014; 122: 177–210. DOI: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
51. Teepe J., Grigoryan L., Verheij T.J. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. *Eur Respir J.* 2010; 35(5): 1113–7. DOI: 10.1183/09031936.00101509.

REFERENCES

1. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P. Immunologicheskiye izmeneniya, soprovozhdayushchiye razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo protsessa. [Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296–108. (In Russian).
2. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N., Blinov G.A., Stepanova A.A. Osobennosti kletoch'nogo i gumoral'nogo immuniteta pri atopicheskom dermatite u detey pervogo goda zhizni. [Features of cellular and humoral immunity in atopic dermatitis in children of the first year of life]. *Pediatr.* 2019; 10(6): 35–44. DOI: 10.17816/PED5495-103. (In Russian).
3. Kalyuzhnaya L.I., Zemlyanoy D.A. Narusheniya teploobmena i likhoradka. [Heat transfer disorders and

- fever]. *Pediatr.* 2015; 6(1): 124–33. DOI: 10.17816/PED61124–133. (In Russian).
4. Panova M.S., Panchenko A.S. Rol' tsitokinov i ikh geneticheskogo polimorfizma v razvitii gipoksicheskishemicheskoy entsefalopatii u donoshennykh novorozhennykh detey. [The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term newborns]. *Pediatr.* 2017; 8(6): 99–104. DOI: 10.17816/PED8699-104. (In Russian).
 5. Almatroodi S., McDonald C., Darby I., Pouniotis D. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. *Cancer Microenviron.* 2016; 9 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12307-015-0174-x.
 6. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H. et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest.* 1998; 101: 783–94. DOI: 10.1172/jci11476.
 7. Banat G-A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0139073. DOI: 10.1371/journal.pone.0139073.
 8. Blair P.A., Norena L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity.* 2010; 32: 129–40. DOI: 10.3892/mmr.2017.738.
 9. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., Liang Y., Pils M.C., Heinrich J-M., Jack R.S., Wunderlich F.T., Brüning J.C., Müller W. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity.* 2011; 34 (4): 566–78. DOI: 10.1007/978-1-4614-7953-6_1.
 10. Chen S., Ni G., Wu X., Zhu B., Liao Z., Wang Y., Liu X. Blocking IL-10 signalling at the time of immunization renders the tumour more accessible to T cell infiltration in mice. *Cell Immunol.* 2016; 300: 9–17. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.11.002.
 11. Colombel J.F., Rutgeerts P., Malchow H., Jacyna M., Nielsen O.H., Rask-Madsen J., et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut.* 2001; 49: 42–6. DOI: 10.1136/gut.49.1.42.
 12. Commins S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1108–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.026.
 13. Corre B., Perrier J., Khouri M., Cerboni S., Pellegrini S., Michel F. Type I interferon potentiates T-cell receptor mediated induction of IL-10 — producing CD4+ T cells. *Eur J Immunol.* 2013; 43(10): 2730–40. DOI: 10.1002/eji.201242977.
 14. Correa I., Veny M., Esteller M., Pique J.M., Yague J., Panes J. et al. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol.* 2009; 85: 896–903. DOI: 10.1189/jlb.1108698.
 15. David J. DiLillo, Takashi Matsushita, Thomas F. Tedder. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. *Annals Of The New York Academy Of Sciences.* 2010: 38–57. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05137.x.
 16. Dennis K.L., Blatner N.R., Gounari F., Khazaie K. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(6): 637. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000006.
 17. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 1997; 46: 120–8.
 18. Fedorak R.N., Gangl A., Elson C.O., Rutgeerts P., Schreiber S., Wild G., et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1473–82.
 19. Franke A., Balschun T., Karlsen T.H., Sventoraityte J., Nikolaus S., Mayr G., et al. Sequence variants in IL-10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 1319–23.
 20. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., Bella A., Groene M., McElvaney N.G., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2003; 58(2): 154–6. DOI: 10.1136/thorax.58.2.154.
 21. Hammer M., Mages J., Dietrich H., Schmitz F., Striebel F., Murray P. J., Wagner H., Lang R. Control of dual-specificity phosphatase-1 expression in activated macrophages by IL-10. *European Journal of Immunology.* 2005; 35(10): 2991–3001. DOI: 10.1002/eji.200526192.
 22. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol. Res.* 2010; 47: 185–206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5.
 23. Hölsken O., Miller M., Cerwenka A. Exploiting natural killer cells for therapy of melanoma, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13: 23–8. DOI: 10.1111/ddg.12557.
 24. Jaeseung Lim. Harnessing Natural Killer Cells' Killing Function in Cancer. *Second Generation Cell and Gene-based Therapies.* 2020: 91–155. DOI: 10.1016/B978-0-12-812034-7.00005-4.
 25. Julius Malte Vahl, Juliane Friedrich, Susanne Mittler, Sonja Trump, Lisanne Heim, Katerina Kachler. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer.* 2017; 117(11): 1644–55. DOI: 10.1038/bjc.2017.336.
 26. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol.* 2005; 162(1–2): 71–80. DOI: 10.1007/BF00185297.

27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., Rajewsky K., Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993; 75: 263–74.
28. Ljuca F., Gegic A., Salkic N.N., Pavlovic-Calic N. Circulating cytokines reflect mucosal inflammatory status in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 2316–26. DOI: 10.1007/s10620-009-1016-9.
29. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J., Maillot M.C., Durand-Gasselin I. et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 1993; 4: 421–27.
30. Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J. et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1995; 181: 839–44.
31. Mannino M.H., Zhu Z., Xiao H., Bai Q., Wakefield M.R., Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. 2015; 367(2): 103–7.
32. Meresse B., Rutgeerts P., Malchow H., Dubucquoi S., Dessaint J.P., Cohard M., et al. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002; 50: 25–8. DOI: 10.1136/gut.50.1.25.
33. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annual Review of Immunology*. 2001; 19: 683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683.
34. Mosser D.M., Zhang X. Interleukin-10: New Perspectives on an Old Cytokine. *Immunological Reviews*. 2008; 226: 205–18. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
35. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 246–53. DOI: 10.1542/peds.2010-3367.
36. Oseguera C.A.V., Spencer J.V. CmvIL-10 stimulates the invasive potential of MDA-MB-231 breast cancer cells. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88708. DOI: 10.1371/journal.pone.0088708.
37. Pan W., Zhang A.Q., Yue C.L., Gao J.N., Zeng L., Gu W. et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2015; 143: 366–75. DOI: 10.1017/S0950268814000703.
38. Peñaloza H.F., Nieto P.A., Muñoz-Durango N., Salazar-Echegarai F.J., Torres J., Parga M.J. et al. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Immunology*. 2015; 146(1): 100–12. DOI: 10.1111/imm.12486.
39. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D., Walter M.R., Shi Y., Fisher P. B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annual Review of Immunology*. 2004; 22(1): 929–79.
40. Roberti M.L., Ricottini L., Capponi A., Schlauzero E., Vicenti P., Fiorentini E., et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014; 28: 133–9.
41. Rutz S., Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 941: 89–116. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5_5.
42. Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., Shi Y., El-Far M., Hill B. J. et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺T cell activation during HIV infection. *Nature Medicine*. 2010; 16(4): 452–9. DOI: 10.1038/nm.2106.
43. Saraiva M., O'Garra A. The Regulation of IL-10 Production by Immune Cells. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10: 170–181. DOI: 10.1038/nri2711.
44. Saxena Ankit, Khosraviani Sam, Noel Sanjeev, Mohan Divya, Donner Thomas, Hamad Abdel Rahim A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015; 74(1): 27–34. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.031.
45. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(4): 476–80. DOI: 10.1164/rccm.200210-1164OC.
46. Schreiber S., Heinig T., Thiele H.G., Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995; 108(5): 1434–44. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4.
47. Schulte L.N., Eulalio A., Mollenkopf H.J., Reinhardt R., Vogel J. Analysis of the host microRNA response to *Salmonella* uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. *EMBO J*. 2011; 30(10): 1977–89. DOI: 10.1038/emboj.2011.94.
48. Seham F. Azab, Mohamed A. Abdalhady, Hosam F. Elsaadany, Mohamed A. Elkomi, Eman M. Interleukin-10–1082 G/A gene polymorphisms in Egyptian children with CAP. *Medicine*. 2016; 95(26): e4013. DOI: 10.1097/MD.0000000000004013.
49. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A., McCann K., Conaway E., Redhu N.S., et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity*. 2014; 40: 706–19. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011.
50. Shouval D.S., Ouahed J., Biswas A., Goettel J.A., Horwitz B.H., Klein C., et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. *Adv. Immunol*. 2014; 122: 177–210. DOI: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
51. Teepe J., Grigoryan L., Verheij T.J. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. *Eur Respir J*. 2010; 35(5): 1113–7. DOI: 10.1183/09031936.00101509.

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ

© Людмила Андреевна Сачкова, Алексей Львович Балашов,
Михаил Сергеевич Трухманов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Людмила Андреевна Сачкова — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: mila.ycheba.rabota@yandex.ru

РЕЗЮМЕ: Данный обзор включает в себя отечественные и международные исследования, посвященные одной из обсуждаемых тем в современной педиатрии — часто болеющим или пациентам с рекуррентными инфекциями, а также оценку особенностей иммунного статуса детей, относящихся к данной группе. В зарубежных школах такое понятие как ЧБД не используется; оно также отсутствует в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, так как не относится к нозологическим формам заболеваний. Вместе с тем в зарубежных странах, в программах ВОЗ активно обсуждаются подходы к лечению и профилактике часто возникающих и длительно протекающих респираторных заболеваний у детей. В подобных случаях применяют термин «рекуррентные инфекции» — повторные, рецидивирующие инфекции. ЧБД являются группой диспансерного наблюдения, которая включает детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за дисбаланса в работе защитных сил организма, который возможно восстановить. К данной группе относят тех пациентов, у которых повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями. У всех детей установлены нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей, наблюдаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, имеющие возрастные особенности. ЧБД требуют реабилитации и вакцинопрофилактики инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: часто болеющие дети; рекуррентные респираторные инфекции; иммунный статус; профилактика.

CHILDREN WITH RECURRENT INFECTIONS

© Lyudmila A. Sachkova, Alexey L. Balashov, Mikhail S. Trukhmanov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Lyudmila A. Sachkova — Clinical Resident of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: mila.ycheba.rabota@yandex.ru

ABSTRACT: This review includes domestic and international studies on one of the topics discussed in modern pediatrics — frequently ill children, or patients with recurrent infections, and also assessed the characteristics of the immune status of children belonging to this group. In foreign schools, such a concept as “frequently ill children” is not used, and is also absent in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems X revision, as it does not apply to nosological forms of the disease. At the same time, in foreign countries, WHO programs actively discuss approaches to the treatment and prevention of frequently occurring and long-term respiratory diseases in children. In such cases, the term “recurrent infections” is used — “repeated, recurrent infections.” frequently ill children (FIC) are a follow-up group, including children with frequent respiratory infections that occur due to an imbalance in the body’s defenses, which can be restored. This group includes those patients in whom an increased suscep-

tibility to respiratory infections is not associated with persistent congenital and hereditary pathological conditions. All children have established violations of the microbial colonization of the mucous membranes of the upper respiratory tract, there are violations of cellular and humoral immunity, with age-related features. Often sick children require rehabilitation and vaccine prophylaxis of infections.

KEY WORDS: Frequently ill children; recurrent respiratory infections; immune status; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в отечественной педиатрии детей с рецидивирующими респираторными инфекциями принято относить к группе ЧБД [1, 3]. В иностранной литературе эта группа диспансерного наблюдения включает пациентов с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) [30]. Таким образом, состояние, где присутствует факт повторяющихся инфекций, расценивают как диагноз. Распространенный в России термин ЧБД не относится к нозологической единице, что подтверждается отсутствием данного понятия в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [16].

В практическом здравоохранении в группу ЧБД могут ошибочно включать как соматически здоровых детей, так и детей с хронической патологией. В первом случае результатом является необоснованная иммунокоррекция. Во втором, в связи с некорректной постановкой диагноза, отсутствует заблаговременное применение патогенетической терапии [5]. В течение длительного времени, в особенности последних десятилетий, большое количество исследований были посвящены феномену ЧБД. Однако, несмотря на реальные успехи мирового научного сообщества, к настоящему моменту не удалось установить общих закономерностей предрасположенности таких детей к респираторным инфекциям.

Целью данного обзора является освещение современного представления о факторах, способствующих развитию частых респираторных заболеваний данной категории пациентов, нозологической структуре заболеваемости, особенностях иммунного статуса и мерах профилактики в группе часто и длительно болеющих детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (PubMed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (Часто болеющие дети / Frequently ill children, *рекуррентные респираторные инфекции* / recurrent respiratory infections,

иммунный статус / frequently ill immune status, *профилактика* / prevention) за 10 лет. Найдено 32 403 источника. Для проведения литературного обзора отобрано 47 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным многих авторов, к группе ЧБД относят от 15 до 75% детской популяции. Согласно определению национальной научно-практической программы «ОРЗ у детей: лечение и профилактика» (2002), ЧБД — это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. При этом отмечается, что чрезмерная склонность к респираторным инфекциям у ЧБД не связана с врожденными и наследственными патологическими состояниями [5, 7, 8, 12, 13, 16, 20, 21].

Рецидивы респираторных инфекций способствуют дисбалансу иммунной защиты организма и могут привести к развитию хронического течения болезни. Существует мнение, что часто рецидивирующие (рекуррентные) или длительно протекающие инфекционные состояния олицетворяют основное проявление первичного иммунодефицита [4, 9, 20, 21]. Несмотря на то что большее количество детей с рекуррентными инфекциями имеют нормальный иммунитет, для организации достаточного обследования и лечения необходимо вовремя проанализировать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунный дефицит [5, 6, 27].

Установлено, что дети до 3 лет страдают острыми респираторными инфекциями в 2–2,5 раза чаще, чем дети 10 лет и старше. Рецидивирующие респираторные заболевания приводят к сенсибилизации организма и способствуют снижению иммунного статуса, что влечет за собой хронизацию воспалительных заболеваний респираторного тракта и замедление физического и нервно-психического развития детей [11, 18, 28].

Классификация.

В группе ЧБД ученые различают несколько категорий пациентов — дети, часто болеющие транзиторно (4–5 раз в году), и истинно часто болеющие (6 раз в году и более) [12, 17, 19]. Российские педиатры до настоящего времени в группу ЧБД относят детей на основании критериев, предложенных А. А. Барановым и В. Ю. Альбицким [1, 3] (табл. 1).

Иностранные ученые придерживаются иных критериев. В США детей в возрастной категории от 1 до 3 лет, перенесших ОРЗ до 8 раз в год, относят к здоровым. Другие показатели частоты заболеваемости респираторными инфекциями определяют для детей, которые посещают детские дошкольные учреждения, такие как детские сады, развивающие группы. При частых контактах с другими детьми у детей увеличивается риск инфицирования, они могут переносить более 6 респираторных заболеваний в год, среди которых 4 раза и более эти состояния могут протекать с осложнениями, нежели у сверстников, не посещающих образовательные учреждения. Немецкие педиатры пациентов с частыми рецидивирующими инфекциями делят на две группы. Детей, которые переносят ОРЗ до 4 раз в год, относят к инфекционно-стабильным, а к инфекционно-лабильным относят детей, болеющих 4 раза в год и более [30, 38, 39, 40, 47].

В России частота заболеваемости ОРЗ в реальности гораздо выше, чем регистрируется. Нередко родители самостоятельно, без обращения в поликлинику, лечат детей и данный факт заболеваемости упускается из виду педиатром. Также именно в группе ЧБД бывает трудно определить, когда заканчивается один эпизод ОРЗ и начинается другой, так как респираторные заболевания у одного и того же ребенка зачастую следуют один за другим практически без перерыва. Даже в период клинического благополучия наличие респираторных вирусов в носоглотке определяется в 52% случаев. У 36% детей обнаруживается комбинация из двух вирусов и более, которые идентифицируют в течение длительного времени после острого периода болезни — от 2 недель до нескольких месяцев [10, 20, 21].

Выделяют две главные группы факторов, способствующих развитию частых респираторных заболеваний [5, 8, 12].

Экзогенные факторы:

- Низкий уровень санитарной культуры, материального благополучия и социально-бытовых условий в семье.
- Пассивное курение ребенка или курение беременной женщины.

Критерии диагностики ЧБД

До 1 года	Перенесшие 4 острых респираторных заболеваний за год и более
1–3 года	6 раз за год и более болели ОРЗ
4–5 лет	5 раз за год и более болели ОРЗ
Старше 5 лет	4 раз за год и более болели ОРЗ

- Раннее начало посещения детских дошкольных учреждений.
- Бесконтрольное использование антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств и других лекарственных препаратов.
- Проживание в экологически неблагоприятных условиях, загрязнение атмосферного воздуха.

Эндогенные факторы:

- Отягощенный преморбидный фон: неблагоприятные интра- и антенатальные факторы (недоношенность, морфофункциональная незрелость, оперативные роды, перинатальная гипоксия и др.).
- Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы (мукоцилиарный клиренс, сурфактантная система, особенности строения бронхов).
- Фоновые заболевания (рахит, железодефицитная анемия, аномалии конституции).
- Раннее искусственное вскармливание, синдром мальабсорбции, дисбиоз кишечника.
- Недостаточное питание, дефицит витаминов (А, D, Е, С и др.), микронутриентов (железо, йод, цинк, селен и др.), полиненасыщенных жирных кислот.
- Хронические заболевания носоглотки, аллергические заболевания.

Установлена взаимосвязь между устойчивым ростом общей заболеваемости органов дыхательной системы и уровнем загрязнения воздуха двуокисью серы и оксидом азота, а также заболеваниями системы пищеварения и нарушением гигиенических нормативов питьевой воды по санитарно-химическим и микробиологическим показателям [2, 15].

Осложненные интранатальный и антенатальный периоды оказывают неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие, приводят к ухудшению прогноза и отдаленным последствиям в качестве нарушений физического и нервнопсихического развития, ограничений жизнедеятельности, что нужда-

ется в проведении рационального и комплексного обследования, лечения и этапной реабилитации [23].

Рост аллергических заболеваний вызывает особое беспокойство. Распространенность их в России варьирует от 15 до 35% (чаще у детей раннего возраста). Некоторые представители вирусов (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус) обладают способностью инициировать выработку специфических IgE-антител. Отсюда следует, что при контакте с вирусной инфекцией у детей, склонных к аллергическим реакциям, могут нарастать проявления аллергии, а у детей, непосредственно страдающих аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит), может развиться их обострение [2, 32].

Влияние многих факторов приводит к повышенной реактивности организма ребенка, понижая его устойчивость к вирусным и бактериальным инфекциям. Частые атаки вирусов и бактерий обуславливают напряжение, а затем истощение иммунной системы, нарушение компенсаторно-адаптационных механизмов и снижение иммунологической резистентности, что и приводит к хронизации заболеваний. Возникающий при этом иммунный дефицит оказывается патологическим фоном, который ведет к формированию группы детей с рекуррентными респираторными инфекциями [12, 13, 16].

Заболееваемость и распространенность.

Вирусные инфекции дыхательных путей — одни из самых частых детских болезней; почти 100% детей во всех странах мира в раннем возрасте переносят подобные заболевания. В совокупности из всей заболеваемости вирусные инфекции составляют 65–90%. Чаще всего возбудителями являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Вирусная моноинфекция диагностируется в 52%, комбинация из 2 и более вирусов — в 36% случаев. Хотя в большем количестве случаев вирусные респираторные инфекции протекают в легкой форме с самопроизвольным излечением, около 3% детей заболевают ОРВИ в более тяжелых формах и требуют госпитализации [7, 19, 26, 36].

Трудность профилактики и лечения ОРЗ обоснована большим количеством инфекционных агентов, которые вызывают респираторные заболевания. Значимую роль в этиологии заболевания составляют вирусы, но необходи-

мо учитывать вероятность инфицирования организма возбудителями бактериальных инфекций. Для иммунной системы ребенка из группы ЧБД свойственны чрезмерное напряжение процессов иммунного реагирования, нехватка резервного потенциала, что приводит к длительному и массивному антигенному воздействию на организм [5, 12, 17, 29].

Многочисленными исследованиями у ЧБД выявлены нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротоглотки, а именно, снижение показателей нормобиоты и преобладание условно-патогенной флоры [22, 35, 36, 44].

Большое количество детей страдают рецидивами хронических заболеваний носоглотки. Характерные расстройства микробиоценоза носоглотки и дыхательных путей снижают устойчивость организма к патогенным возбудителям, способствуют длительному воспалительному процессу, который приводит к нарушению целостности эпителиального барьера, повышая антигенное воздействие и, в конечном итоге, развивая хроническую интоксикацию. Данный факт указывает на потребность включения в реабилитационные программы ЧБД препаратов, налаживающих нормальную микрофлору верхних дыхательных путей. Кроме того, детям из группы ЧБД необходим осмотр ЛОР-врачом, включающий оценку состояния миндалин, аденоидов, придаточных полостей носа и барабанной перепонки [31, 35, 42, 45, 46].

В нозологической структуре заболевания у ЧБД раннего возраста преобладают ринофарингиты (47,6%); трахеиты (14,1%); бронхиты (12,2%); тонзиллиты (10,4%) [17, 19, 38, 46].

Для исследования микробной картины слизистых оболочек верхних дыхательных путей были проанализированы результаты посевов из носа и зева 163 детей раннего возраста с ЧБД. Микроорганизмы слизистой оболочки носа определяли в 32% случаев, из зева — в 65%. У детей до 1 года из возбудителей чаще выделяется: на первом месте *St. aureus* (38%), далее, по убыванию, *Enterococcus faecium* (28%), *Kl. Pneumonia* (6%), *Candida albicans* (6%), *Str. Pneumonia* (4%) и другие. У детей раннего возраста преобладали: *St. aureus* (42%), *Enterococcus faecium* (16%), *Str. pneumoniae* (8%), *Maraxella catarrhalis* (4%), *Kl. Pneumonia* (4%) [17, 19, 38].

Особенности иммунного статуса.

Для становления иммунной системы ребенка необходимы контакт и взаимодействие с респираторными инфекциями. Однако частые

респираторные заболевания негативно влияют на детский организм. Для иммунокоррекции необходима оценка иммунного статуса ребенка [3, 16, 27].

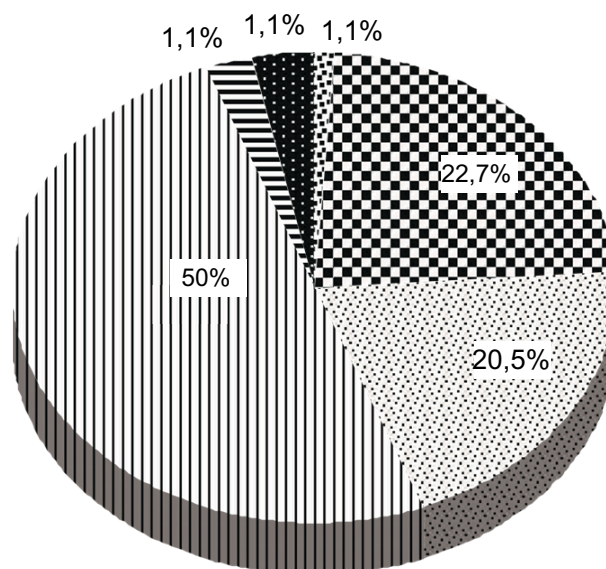
Среди обследованных ЧБД самые большие группы составили дети в возрасте 2 лет и старше 9 лет. Первый пик заболеваемости связывают с началом пребывания ребенка в организованных коллективах, а второй — с гормональными изменениями в организме [5, 6, 18].

Изменения гуморального звена иммунитета у 44 % обследованных детей представлены дисиммуноглобулинемиями (ДИГ). Учитывая данные исследований, наиболее уязвимыми у ЧБД оказываются синтез IgA и IgG (рис. 1) [6].

Нарушения клеточного звена иммунитета у 69,5 % ЧБД определяются патологией фагоцитарной функции клеток крови. Основные функции макрофагов — активное поглощение антигенов путем эндоцитоза и их деструкция. Благодаря комплексу мембранных рецепторов, белков плазмы и секреторных молекул макрофаги взаимодействуют как с лейкоцитами, так и с клетками разных тканей, контролируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет [6, 13].

При фагоцитозе патогенов начинают срабатывать механизмы киллинга, наибольшие эффекты которого отмечаются в активированных макрофагах. У ЧБД поздняя активация фагоцитов отмечается в 32,4 % случаев, «левиные» фагоциты выявлены у 43,2 % обследованных. Если фагоцит не способен инициализировать патоген, медиаторы выделяются во внеклеточную среду и оказывают местное повреждающее действие на ткани, так называемый незавершенный фагоцитоз, который диагностируется у 87,8 % ЧБД [5, 6, 28].

У всех часто болеющих детей определен повышенный уровень сывороточного интерферона — показатель врожденного противовирусного иммунитета. Вирусная инфекция стимулирует продукцию α -интерферона, который активирует противовирусные механизмы в соседних клетках, обеспечивая их невосприимчивость к инфекции, и провоцирует ряд генов, ответственных за прямое противовирусное действие. Повышенный уровень сывороточного α -интерферона, как проявление хронической стимуляции инфекционными агентами и/или интерферонотерапии, отмечается в 100 % случаев [5, 6]. В зависимости от возрастных периодов у ЧБД отмечаются некоторые особенности нарушений в функционировании иммунной системы [5, 6, 37, 41, 44].



- ДИГ 1 (1,1%) (гипоиммуноглобулинемия А, М)
- ДИГ 2 (22,7%) (гипоиммуноглобулинемия А, G)
- ДИГ 3 (20,5%) (гипоиммуноглобулинемия G)
- ДИГ 4 (50%) (гипоиммуноглобулинемия А)
- ДИГ 5 (2,3%) (гипоиммуноглобулинемия М)
- ДИГ 8 (3,4%) (гипоиммуноглобулинемия А, М, G)

Рис. 1. Распределение встречаемости различных типов дисиммуноглобулинемии у ЧБД (% детей с патологией)

Профилактика рекуррентных респираторных заболеваний у детей из группы ЧБД.

Дети из группы ЧБД нуждаются в проведении профилактических мероприятий, нацеленных на снижение уровня респираторной заболеваемости [5, 8, 14, 24, 25, 27, 43]. В основе профилактики — формирование необходимого адекватного иммунного ответа. Этому содействует оптимизация образа жизни:

- *Налаживание режима дня* направлено на частичное сокращение занятий и игр, которые приводят к переутомлению или перевозбуждению ребенка, снижение стрессовых ситуаций, нормализацию сна.
- *Питание ребенка* не должно быть однообразным. Блюда должны быть не только вкусными, содержать достаточное количество витаминов и микроэлементов с учетом суточной потребности в белках, жирах и углеводах, но и эстетически красиво поданы для привлечения интереса ребенка к здоровой пище. В ежедневный рацион необходимо включать свежие овощи, фрукты, соки, а в период эпидемических вспышек — продукты, содержащие фитонциды (свежий лук, чеснок).

Таблица 2

Возрастные особенности нарушений в функционировании иммунной системы у ЧБД [5, 6]

На первом году жизни	Сдвиги в иммунной системе у ЧБД представлены в виде относительной Т-лимфоцитопении, связанной с гипериммуноглобулинемией М, патологией фагоцитоза. Дисиммуноглобулинемия встречается у 31%, из них гипоиммуноглобулинемия G — у 80%, гипоиммуноглобулинемия А — у 20%.
В возрасте 2 лет	Кроме относительной Т-лимфоцитопении и патологии фагоцитоза 16,1% имеется повышенный уровень ЦИК в сыворотке крови. Дисиммуноглобулинемия представлена гипоиммуноглобулинемией G и гипоиммуноглобулинемией А.
В возрасте 3–5 лет	Те же изменения, повышенный уровень ЦИК в сыворотке крови у 26%. Относительная Т-лимфоцитопения связана с гипериммуноглобулинемией G.
В возрасте 6–8 лет	Гипоиммуноглобулинемия А — у 72,2%, повышенный уровень ЦИК у 12,2%, коррелирует с гипериммуноглобулинемией М и G.
Старше 9 лет	Дисиммуноглобулинемия встречается в 83,9% случаев и в основном представлены гипоиммуноглобулинемией А и М.

Для детей первого года жизни необходимым условием является наличие грудного вскармливания. Содержащиеся в молоке матери иммуноглобулины всех классов (в особенности в молозиве IgA), лактоферрин — активатор фагоцитоза — способствуют развитию крепкой иммунной системы ребенка.

- *Состояние окружающей среды ребенка предусматривает устранение вероятности пассивного курения, а также снижение контактов с возможными источниками инфекции в семье, детских учреждениях. Достаточное пребывание на свежем воздухе является обязательным условием для крепкого здоровья ребенка.*
- Вакцинопрофилактика должна проводиться в полном объеме среди детей группы ЧБД. При совпадении очередного эпизода респираторного заболевания со сроком плановой вакцинации целесообразно провести прививку после выздоровления и реабилитации. При необходимости, по эпидпоказаниям, сразу после окончания острого периода вакцинацию можно осуществить на фоне нетяжелых респираторных инфекций, протекающих с нормальной или субфебрильной температурой.
- Одним из важных методов профилактики респираторных заболеваний является закаливание. В основе данной процедуры лежит тренировка вазомоторных механизмов адекватной реакции на холодовые воздействия. Систематическое контрастное воздушное или водное закаливание приводит к повышению устойчивости организма к температурным колебаниям окружающей среды и повышению иммунологической реактивности организма [16, 17, 27, 43].

- Санация хронических очагов инфекции.
- Ликвидация дефицита микроэлементов (железо, йод, селен, цинк и др.) и витаминов (А, D, E, C и др.).
- Адекватная иммуномодуляция.
- Физиотерапевтические методы (массаж, спелеотерапия и др.), гимнастика и массаж грудной клетки повышают дренажную функцию бронхов и тонус дыхательной мускулатуры.

Необходимое мероприятие — уход за лимфатическим глоточным кольцом, включающий ежедневное полоскание горла водой. При этом уменьшается антигенная нагрузка, усиливается мукоцилиарный клиренс.

Рекомендуется детям из группы часто и длительно болеющих прием поливитаминных препаратов, обработка слизистой оболочки носовой полости 0,25% оксолиновой мазью до и после посещения организованных коллективов [31, 34, 35, 37, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота респираторных инфекций у детей связана с повышенным количеством контактов с источниками инфекции в детских коллективах, а также со многими экзогенными (нарушение экологии, пассивное курение и др.) и эндогенными (отягощенный перинатальный анамнез, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям и др.) факторами.

2. У всех детей установлены нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей, способствующие развитию хронической интоксикации. В структуре ОРЗ преобладают острые ринофарингиты, трахеиты, бронхиты и тонзиллиты. Наиболее распространенной причиной рекуррентных ре-

спираторных заболеваний является вирусная инфекция. Часто высеваемыми представителями патологической микробиоты рото- и носоглотки были *St. aureus*, *Enterococcus faecium* и *Str. Pneumoniae*.

3. Установлено, что самые большие группы ЧБД составили дети в возрасте 2 лет (начало посещения организованных коллективов) и старше 9 лет (течение гормональных изменений в организме). Нарушения гуморального звена иммунитета представлены зачастую снижением синтеза IgA (50%) и IgG (20,5%), клеточного звена — нарушением фагоцитарной активности, вызывая местное повреждение тканей. У всех ЧБД обнаружен высокий уровень сывороточного α -интерферона. Отмечено, что в определенные возрастные периоды у ЧБД отмечаются некоторые различия в функционировании иммунной системы (Т-лимфоцитопении, патология фагоцитоза, дисиммуноглобулинемии, повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов).

4. Общеукрепляющие мероприятия в профилактике возникновения рекуррентных респираторных заболеваний у часто болеющих детей могут быть дополнением к применяемым схемам адаптивного лечения, проводимого после оценки иммунного статуса. Важнейшее значение в профилактике рекуррентных респираторных инфекций оказывает проведение своевременной вакцинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. М.: Династия; 2003: 512.
2. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012; 14(5–2): 523–6.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей в современной России. Социальная педиатрия. 2-е издание, дополненное. М.: Династия. 2020; 21.
4. Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф., Рахметуллова Г.Р. Рекуррентные респираторные инфекции у часто болеющих детей. Медицинская сестра. 2015; 8: 28–34.
5. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация. Педиатр. 2011; 2(2): 45–52.
6. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Иммунодиагностика часто болеющих детей. Высокотехнологическая медицинская помощь в клинике педиатрической академии. Особенности ведения новорожденных. Материалы научно-практической конференции. Комитет по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга. 2010: 33.
7. Егорова В.Б., Черкашин М.П., Колмакова А.Ю. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амосова. Серия: Медицинские науки. 2019; 2(15): 43–7. DOI 10.25587/SVFU.2019.2(15).31311
8. Зайкова Н.М. Часто болеющие дети: что делать? Практика педиатра. 2016; 2: 34–7.
9. Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(2): 185–92.
10. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(4): 215–21.
11. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э., Леписева И.В., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Воробьева А.С., Гончарова Л.В., Дубовец Н.Ф. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский совет. 2018; 17: 206–15. DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
12. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «Дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9(3): 37–43. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43.
13. Казумян М.А., Теплякова Е.Д., Василенок А.В., Мекеня А.В. Современное состояние проблемы пациентов с рекуррентными инфекциями (часто болеющие дети). Микробиологические аспекты диагностики инфекционных заболеваний. Сборник научно-практических работ VIII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, профессора, д.м.н. Е.П. Москаленко. Под общей редакцией Г.Г. Харсеевой. 2019: 51–6.
14. Казюкова Т.В., Коваль Г.С., Самсыгина Г.А., Шевченко Н.Н., Котлуков В.К., Панкратов И.В., Дудина Т.А. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости. Педиатрия. 2012; 91(5): 42–8.
15. Кешишев И.А., Орел О.В., Смирнова В.И. Окружающая среда и здоровье детского населения. Педиатр. 2013; 4(2): 24–7. DOI: 10.17816/PED4224-27.
16. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. Медицинские новости. 2018; 5(284): 52–9.
17. Крамарь Л.В., Хлынина Ю.О. Часто болеющие дети: проблемы и пути решения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 2(34): 9–13.
18. Краснов М.В., Краснов В.М. Часто болеющие дети: как защитить ребенка? Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(2): 161–4.

19. Мамаджанова Г.С. Клинические особенности часто болеющих детей. Вестник Авиценны. 2011; 1(46): 70–4.
20. Морозов С.Л. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019; 3(8): 7–9.
21. Нестеренко З.В., Таточенко В.К., Ботвиньева В.В., Извольская З.А., Турсунов М.М., Джоджуа Н.Г. О частой респираторной заболеваемости у детей. Педиатрия. Ташкент. 1987; 6: 37–41.
22. Новикова В.П., Власова Т.М., Воронцова Л.В. Микрофлора полости рта у часто болеющих детей раннего возраста. Медицинский академический журнал. 2014; 14(S): 13–16.
23. Подсвинова Е.В., Романова Т.А., Гурова М.М., Бончук Н.С., Ткачева А.О. Влияние течения беременности и родов на состояние здоровья новорожденного ребенка. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 24–1(195): 81–4.
24. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 192.
25. Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей. Педиатрия. 2012; 91(2): 6–8.
26. Сергеева Е.В., Петрова С.И. Внебольничная пневмония у детей. Современные особенности. Педиатр. 2016; 7(3): 5–10. DOI: 10.17816/PED735–10
27. Спирова О.И., Трухманов М.С., Чеботарева Л.М., Чернышева Н.Г. Опыт реабилитации детей с частыми респираторными инфекциями. В книге: Социальная педиатрия — проблемы, поиски, решения. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию со дня рождения профессора Н.Г. Веселова. 2000: 90–2.
28. Ярцев М.Н., Плахтиенко М.В. Часто болеющие дети и иммунная недостаточность. Российский аллергологический журнал. 2010; 5: 58–66. DOI: org/10.36691/RJA905.
29. Bonfim C.M., Nogueira M.L., Simas P.V., Gardinassi L.G., Durigon E.L., Rahal P., Souza F.P. Frequent respiratory pathogens of respiratory tract infections in children attending daycare centers. J Pediatr (Rio J). 2011; 87(5): 439–44. DOI: 10.2223/JPED.2126.
30. Bush A. Recurrent respiratory infections. Pediatr Clin North Am. 2009; 56(1): 67–100, x. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.10.004.
31. Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. BMC Pediatr. 2018; 18(1): 216. DOI: 10.1186/s12887-018-1203-y.
32. Ciria-Martin A., Caravia-Bernardo F., Álvarez-Castelló M., Insua-Arregui C., Tamargo-Barbeito T.O., Massip-Nicot J. Risk factors for recurrent upper airways infections in pre-school children. Rev Alerg Mex. 2012; 59(3): 113–22.
33. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., Chimenz R., Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31 (24): 19–21. DOI: 10.1111/pai.13160.
34. El-Azami-El-Idrissi M., Lakhdar-Idrissi M., Chaouki S., Atmani S., Bouharrou A., Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). Pan Afr Med J. 2016; 24: 53. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481. eCollection 2016.
35. Gao F., Gu Q.L., Jiang Z.D. Upper airway cough syndrome in 103 children. Chin Med J (Engl). 2019; 132(6): 653–8. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000118.
36. Kahbazi M., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F., Golnabi A., Jahromy M.H., Arjomandzadegan M., Karimi A. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. Acta Microbiol Immunol Hung. 2011; 58(4): 289–96. DOI: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.
37. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. Vestn Otorinolaringol. 2015; 80(5): 80–4. DOI: 10.17116/otorino201580580-84.
38. Kendirli T. et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with frequent upper respiratory tract infections. Turk J Pediatr. 2008. PMID: 18365594.
39. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Ivoilov A.Y., Machulin A.I., Yanovsky V.V. The peculiarities of the clinical picture and treatment of inflammatory ENT diseases in the frequently ill children. Vestn Otorinolaringol. 2018; 83(1): 81–4. DOI: 10.17116/otorino201883181-84.
40. Markova T., Chuvirov D. Frequently ill children. Adv Exp Med Biol. 2007; 601: 301–6. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_32.
41. Munteanu A.N., Surcel M., Huică R.I., Isvoranu G., Constantin C., Pîrvu I.R., Chifiriuc C., Ulmeanu C., Ursaciuc C., Neagu M. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. Exp Ther Med. 2019; 18(3): 1693–1700. DOI: 10.3892/etm.2019.7714. Epub 2019 Jun 26.
42. Nicolai A., Frassanito A., Nenna R., Cangiano G., Petrarca L., Papoff P., Pierangeli A., Scagnolari C., Moretti C., Midulla F. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. Pediatr Infect Dis J. 2017; 36(2): 179–83. DOI: 10.1097/INF.0000000000001385.
43. Paśnik J. Vaccines nonspecific — immunostimulation in patients with recurrent respiratory infections. Otolaryngol Pol. 2016; 70(6): 31–9. DOI: 10.5604/01.3001.0009.4819.

44. Raniszewska A., Górka E., Kotuła I., Stelmazczyk-Emmel A., Popko K., Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol.* 2015; 40(2): 167–73. DOI: 10.5114/ceji.2015.52830. Epub 2015 Aug 3.37.
45. Richter J., Panayiotou C., Tryfonos C., Koptides D., Koliou M., Kalogirou N., Georgiou E., Christodoulou C. Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in Cyprus. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147041. DOI: 10.1371/journal.pone.0147041. eCollection 2016.
46. Schot MJC., Dekker ARJ., van Werkhoven CH., van der Velden AW., Cals JWL., Broekhuizen BDL., Hopstaken RM., de Wit NJ., Verheij TJM. Burden of disease in children with respiratory tract infections in primary care: diary-based cohort study. *Fam Pract.* 2019; 36(6): 723–9. DOI: 10.1093/fampra/cmz024.
47. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(12): 362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
48. of frequently ill children]. *Vysokotekhnologicheskaya meditsinskaya pomoshch' v klinike pediatricheskoy akademii. Osobennosti vedeniya novorozhdennykh. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Komitet po nauke i vysshey shkole Pravitel'stva Sankt-Peterburga.* 2010: 33. (In Russian).
49. Yegorova V.B., Cherkashin M.P., Kolmakova A.Yu. Chasto boleyushchiye deti: klinicheskiye osobennosti i mikrobiotsenoz verkhnikh dykhatel'nykh putey. [Frequently ill children: clinical features and microbio-cenosis of the upper respiratory tract]. *Vestnik Seve-ro-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Amosova. Seriya: Meditsinskiye nauki.* 2019; 2(15): 43–7. DOI 10.25587/SVFU.2019.2(15).31311 (In Russian).
50. Zaykova N.M. Chasto boleyushchiye deti: chto delat'? [Frequently ill children: what to do?] *Praktika pedi-atra.* 2016; 2: 34–7. (In Russian).
51. Zaytseva O.V. Rekurrentnyye respiratornyye infektsii: mozno li predupredit'? [Recurrent respiratory infections: can it be prevented?] *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015; 94(2): 185–92. (In Russian).
52. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. K probleme «chasto boleyushchikh detey». [To the problem of “frequently ill children”]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015; 94(4): 215–21. (In Russian).
53. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina E.E., Lepiseva I.V., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Vorob'yeva A.S., Goncharova L.V., Dubovets N.F. Chasto boleyushchiye deti: vse li reshenno? [Frequently ill children: is everything decided?] *Meditsinskiy sovet.* 2018; 17: 206–15. DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214. (In Russian).
54. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova Ye.D. Sovremennyy vzglyad na problemu «Deti s rekurrentnymi infektsiyami» (chasto boleyushchiye deti) i ikh immunnyy status. [The modern view on the problem “Children with recurrent infections” (often ill children) and their immune status]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2018; 9(3): 37–43. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43. (In Russian).
55. Kazumyan M.A., Teplyakova Ye.D., Vasilenok A.V., Mekenya A.V. Sovremennyye sostoyaniye problemy patsiyentov s rekurrentnymi infektsiyami (chasto boleyushchiye deti). [The current state of the problem of patients with recurrent infections (frequently ill children)]. *Mikrobiologicheskiye aspekty diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy. Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot VIII Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya Zasluzhennogo deyatelya nauki RF, professora, d.m.n. Ye.P. Moskalenko. Pod obshchey redaktsiyey G.G. Kharseyevoy.* 2019: 51–6. (In Russian).
56. Kazyukova T.V., Koval' G.S., Samsygina G.A., Shevchenko N.N., Kotlukov V.K., Pankratov I.V., Dudina T.A. Chasto boleyushchiye deti: sovremennyye

REFERENCES

1. Al'bitskiy V.Yu., Baranov A.A. Sotsial'nyye i organizatsionnyye problemy pediatrii. [Social and organizational problems of pediatrics]. *Izbrannyye ocherki.* Moscow: Dinastiya Publ.; 2003: 512. (In Russian).
2. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' otdel'nykh ekologicheskikh faktorov v formirovaniye zabolevayemosti naseleniya. [The role of individual environmental factors in the formation of population morbidity]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2012; 14(5–2): 523–6. (In Russian).
3. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Namazova-Baranova L.S., Terletskaia R.N. Sostoyaniye zdorov'ya detey v sovremennoy Rossii. [The state of health of children in modern Russia]. *Sotsial'naya pediatriya. 2-ye izdaniye, dopolnennoye.* Moscow: Dinastiya Publ.. 2020; 21. (In Russian).
4. Grigor'yev K.I., Vykhristyuk O.F., Rakhmetullova G.R. Rekurrentnyye respiratornyye infektsii u chasto boleyushchikh detey. [Recurrent respiratory infections in frequently ill children]. *Meditsinskaya sestra.* 2015; 8: 28–34. (In Russian).
5. Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N., Dement'yeva Ye.A., Timokhina V.I. Chasto boleyushchiye deti: immunodiagnostika i reabilitatsiya. [Frequently ill children: immunodiagnostics and rehabilitation]. *Pediatr.* 2011; 2(2): 45–52. (In Russian).
6. Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N., Dement'yeva Ye.A., Timokhina V.I. Immunodiagnostika chasto boleyushchikh detey. [Immunodiagnostics

- vozmozhnosti snizheniya respiratornoy zaboilevayemosti. [Frequently ill children: modern possibilities for reducing respiratory morbidity]. *Pediatrics*. 2012; 91(5): 42–8. (In Russian).
15. Keshishev I.A., Orel O.V., Smirnova V.I. Okruzhayushchaya sreda i zdorov'ye detskogo naseleniya. [Environment and health of the child population]. *Pediatr*. 2013; 4(2): 24–7. DOI: 10.17816/PED4224-27. (In Russian).
 16. Kozlovskiy A.A. Rekurrentnyye respiratornyye infektsii u detey. [Recurrent respiratory infections in children]. *Meditsinskiye novosti*. 2018; 5(284): 52–9. (In Russian).
 17. Kramar' L.V., Khlynina Yu.O. Chasto boleyushchiye deti: problemy i puti resheniya. [Frequently ill children: problems and solutions]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010; 2(34): 9–13. (In Russian).
 18. Krasnov M.V., Krasnov V.M. Chasto boleyushchiye deti: kak zashchitit' rebenka? [Frequently ill children: how to protect a child?] *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2010; 9(2): 161–4. (In Russian).
 19. Mamadzhanova G.S. Klinicheskiye osobennosti chasto boleyushchikh detey. [Clinical features of frequently ill children]. *Vestnik Avitsenny*. 2011; 1(46): 70–4. (In Russian).
 20. Morozov S.L. Chasto boleyushchiye deti. [Children who are often ill]. *Sovremennyy vzglyad pediatrii*. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. *Meditsinskoye obozreniye*. 2019; 3(8): 7–9. (In Russian).
 21. Nesterenko Z.V., Tatochenko V.K., Botvin'yeva V.V., Izvol'skaya Z.A., Tursunov M.M., Dzhodzhuha N.G. O chasto respiratornoy zaboilevayemosti u detey. [About frequent respiratory morbidity in children]. *Pediatrics*. Tashkent. 1987; 6: 37–41. (In Russian).
 22. Novikova V.P., Vlasova T.M., Vorontsova L.V. Mikroflora polosti rta u chasto boleyushchikh detey rannego vozrasta. [Oral microflora in young children who are often ill]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2014; 14(S): 13–16. (In Russian).
 23. Podsvirova Ye.V., Romanova T.A., Gurova M.M., Bonchuk N.S., Tkacheva A.O. Vliyaniye tekhnika beremennosti i rodov na sostoyaniye zdorov'ya novorozhdennogo rebenka. [The influence of the course of pregnancy and childbirth on the health of a newborn child]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 24–1(195): 81–4. (In Russian).
 24. Romantsov M. G., Yershov F. I. Chasto boleyushchiye deti: sovremennaya farmakoterapiya. [Frequently ill children: modern pharmacotherapy]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2006: 192. (In Russian).
 25. Samsygina G.A. O retsidiviruyushchey infektsii respiratornogo trakta u detey. [On recurrent respiratory tract infection in children]. *Pediatrics*. 2012; 91(2): 6–8. (In Russian).
 26. Sergeyeva Ye.V., Petrova S.I. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. [Community-acquired pneumonia in children]. *Sovremennyye osobennosti*. *Pediatr*. 2016; 7(3): 5–10. DOI: 10.17816/PED735–10. (In Russian).
 27. Spirova O.I., Trukhmanov M.S., Chebotareva L.M., Chernysheva N.G. Opyt reabilitatsii detey s chastymi respiratornymi infektsiyami. [Experience in the rehabilitation of children with frequent respiratory infections]. V knige: *Sotsial'naya pediatriya — problemy, poiski, resheniya*. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 60-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.G. Veselova. 2000: 90–2. (In Russian).
 28. Yartsev M.N., Plakhtiyenko M.V. Chasto boleyushchiye deti i immunnaya nedostatochnost'. [Frequently ill children and immune deficiency]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; 5: 58–66. DOI: org/10.36691/RJA905 (In Russian).
 29. Bonfim C.M., Nogueira M.L., Simas P.V., Gardinassi L.G., Durigon E.L., Rahal P., Souza F.P. Frequent respiratory pathogens of respiratory tract infections in children attending daycare centers. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(5): 439–44. DOI: 10.2223/JPED.2126.
 30. Bush A. Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(1): 67–100, x. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.10.004.
 31. Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 216. DOI: 10.1186/s12887-018-1203-y.
 32. Ciria-Martin A., Caravia-Bernardo F., Álvarez-Castelló M., Insua-Arregui C., Tamargo-Barbeito T.O., Massip-Nicot J. Risk factors for recurrent upper airways infections in pre-school children. *Rev Alerg Mex*. 2012; 59(3): 113–22.
 33. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., Chimenz R., Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 (24): 19–21. DOI: 10.1111/pai.13160.
 34. El-Azami-El-Idrissi M., Lakhdar-Idrissi M., Chaouki S., Atmani S., Bouharrou A., Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J*. 2016; 24: 53. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481. eCollection 2016.
 35. Gao F., Gu Q.L., Jiang Z.D. Upper airway cough syndrome in 103 children. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(6): 653–8. DOI: 10.1097/CM9.000000000000118.
 36. Kahbazi M., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F., Golnabi A., Jahromy M.H., Arjomandzadegan M., Karimi A. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2011; 58(4): 289–96. DOI: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.

37. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestn Otorinolaringol.* 2015; 80(5): 80–4. DOI: 10.17116/otorino201580580-84.
38. Kendirli T. et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with frequent upper respiratory tract infections. *Turk J Pediatr.* 2008. PMID: 18365594.
39. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Ivoilov A.Y., Machulin A.I., Yanovsky V.V. The peculiarities of the clinical picture and treatment of inflammatory ENT diseases in the frequently ill children. *Vestn Otorinolaringol.* 2018; 83(1): 81–4. DOI: 10.17116/otorino201883181-84.
40. Markova T., Chuvirov D. Frequently ill children. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 301–6. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_32.
41. Munteanu A.N., Surcel M., Huică R.I., Isvoranu G., Constantin C., Pîrvu I.R., Chifiriuc C., Ulmeanu C., Ursaciuc C., Neagu M. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. *Exp Ther Med.* 2019; 18(3): 1693–1700. DOI: 10.3892/etm.2019.7714. Epub 2019 Jun 26.
42. Nicolai A., Frassanito A., Nenna R., Cangiano G., Petrarca L., Papoff P., Pierangeli A., Scagnolari C., Moretti C., Midulla F. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(2): 179–83. DOI: 10.1097/INF.0000000000001385.
43. Paśnik J. Vaccines nonspecific — immunostimulation in patients with recurrent respiratory infections. *Otolaryngol Pol.* 2016; 70(6): 31–9. DOI: 10.5604/01.3001.0009.4819.
44. Raniszewska A., Górská E., Kotuła I., Stelmaszczyk-Emmel A., Popko K., Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol.* 2015; 40(2): 167–73. DOI: 10.5114/ceji.2015.52830. Epub 2015 Aug 3.37.
45. Richter J., Panayiotou C., Tryfonos C., Koptides D., Koliou M., Kalogirou N., Georgiou E., Christodoulou C. Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in Cyprus. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147041. DOI: 10.1371/journal.pone.0147041. eCollection 2016.
46. Schot MJC., Dekker ARJ., van Werkhoven CH., van der Velden AW., Cals JWL., Broekhuizen BDL., Hopstaken RM., de Wit NJ., Verheij TJM. Burden of disease in children with respiratory tract infections in primary care: diary-based cohort study. *Fam Pract.* 2019; 36(6): 723–9. DOI: 10.1093/fampra/cmz024.
47. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J., Mertsola J., He Q., Waris M., Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(12): 362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Фанис Рафисович Закиров, Маргарита Дмитриевна Шестакова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Фанис Рафисович Закиров — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zakirov93@mail.ru

РЕЗЮМЕ: Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмой в последние три-четыре десятилетия стала серьезной проблемой здравоохранения из-за частой инвалидизации и смертности пациентов. Бронхиальная астма относится к гетерогенным заболеваниям с многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих. В последние годы большое внимание уделяется значению дисбиотических изменений слизистой оболочки кишечника у детей с бронхиальной астмой. Предполагается ведущая роль микробиоты в возникновении и поддержке атопии у детей. Другими механизмами взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы является недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ожирение, эозинофильное и нейропептидное воспаление. Установление фенотипа БА во взаимосвязи с заболеваниями ЖКТ необходимо для назначения таргетного индивидуализированного лечения каждого пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; бронхиальная астма; желудочно-кишечный тракт; микробиота; аллергия.

BRONCHIAL ASTHMA AND DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN. THE MECHANISMS OF INTERCONNECTION

© Fanis R. Zakirov, Margarita D. Shestakova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Fanis R. Zakirov — clinical resident of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: zakirov93@mail.ru

ABSTRACT: The high prevalence of asthma in the past three to four decades has become a serious public health problem due to the frequent disability and mortality of patients. Bronchial asthma refers to heterogeneous diseases with multifactorial conditioning and the interaction of numerous somatic and mental components. In recent years, much attention has been paid to the importance of dysbiotic changes in the intestinal mucosa in children with bronchial asthma. The leading role of microbiota in the emergence and support of atopy in children is assumed. Other mechanisms of the relationship of gastrointestinal diseases and bronchial asthma are undifferentiated connective tissue dysplasia, obesity, eosinophilic and neuropeptide inflammation. The establishment of the BA phenotype in relation to gastrointestinal diseases is necessary for the appointment of targeted individualized treatment for each patient.

KEY WORDS: children; bronchial asthma; gastrointestinal tract; microbiota; allergy.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмой (БА) в последние три-четыре десятилетия стала серьезной

проблемой здравоохранения из-за неуклонного роста заболеваемости, утяжеления течения, частой инвалидизации и смертности пациентов [14, 49, 50]. В гиперреактивности бронхиальных структур, которая наблюдается

при БА, провоцирующую роль могут играть вирусные инфекции (риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы), бактериальные, микоплазменные инфекции и развитие сенсibilизации к ним [18, 36, 37, 45].

В последние годы отмечается не только рост распространенности аллергопатологии в детском возрасте, но и ее ранний дебют (первые дни и недели жизни), а также утяжеление течения и коморбидный характер, когда у пациента вместе с гастроинтестинальными регистрируются кожные или респираторные симптомы [10, 16, 37]. Отмечается более раннее начало БА у детей [14, 49]. При этом отправной точкой «аллергического марша» служит пищевая аллергия, а главными аллергенами у детей первых лет жизни являются, как правило, белки коровьего молока, формирование сенсibilизации к которым зависит от множества факторов, условно объединенных в 2 большие группы: наследственные и влияющие на характер иммунного ответа ребенка [19, 20, 42]. В то же время БА относится к гетерогенным заболеваниям с многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих [5, 13, 15, 16, 17]. Установление фенотипа заболевания необходимо для назначения таргетного индивидуализированного лечения каждого пациента [23]. В связи с этой концепцией особо актуальным является изучение взаимосвязи бронхиальной астмы с поражением желудочно-кишечного тракта [21].

ЦЕЛЬ

Целью данного обзора является описание основных механизмов взаимосвязи бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (PubMed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (дети / children, бронхиальная астма / bronchial asthma, желудочно-кишечный тракт / gastrointestinal tract, микробиота / microbiota, беременность / pregnancy, аллергия / allergy) за последние 10 лет. Найдено 23 174 источника. Для проведения литературного обзора отобран 71 источник.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наибольшее количество исследований по проблеме взаимосвязи бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей посвящено дисбиотическим изменениям слизистой оболочки кишечника при атопии и бронхиальной астме [32, 47, 56, 64, 70, 71]. Доказано влияние кишечной микробиоты на развитие атопии и формирование бронхиальной астмы через механизм «общего мукозального ответа» (представление антигена на одном участке слизистой оболочки стимулирует миграцию лимфоидных клеток в другие участки слизистой оболочки, формирующие иммунную реакцию на этих участках) [40, 44, 59, 61].

Более низкий уровень аллергизации и астмы сегодня связывают с воздействием разнообразия микробов в младенчестве. К этому относятся проживание в странах с преимущественно аграрной экономикой, наличие старших братьев и сестер, кормление грудью, тесный контакт с сельскохозяйственными животными, посещение дошкольных учреждений, потребление фермерского молока или загрязненной воды, тесный контакт с домашними собаками. Некоторые результаты исследований говорят о том, что снижение риска сенсibilизации не специфично для аллергенов, эффект воздействия которых наиболее выражен в первый год жизни, и этот эффект плохо коррелирует с концентрациями в окружающей среде образца животного аллергена, эндотоксина, мураминовой кислоты или эргостерола. То, что защита от аллергии или астмы часто ассоциируется с чем-либо, попавшим *per os*, позволяет предположить, что желудочно-кишечный тракт — это, по крайней мере, один участок, через который обеспечивается защита. Эта гипотеза подкрепляется сообщениями о различиях в микробиоте кишечника у детей, у которых наблюдается аллергическая сенсibilизация, с меньшим количеством *Lactobacilli*, *Bacteroidetes* и *Bifidobacteria* и большим количеством *Clostridia* и *Enterococci* [65, 71].

Исследования на мышах убедительно подтверждают идею о том, что состав бактериальных сообществ желудочно-кишечного тракта может формировать развивающуюся иммунную функцию для стимуляции или защиты от аллергической сенсibilизации. Аллергическое воспаление дыхательных путей, вызванное сенсibilизацией и стимуляцией овальбумином (OVA), выражено ярче у мышей без

микробов по сравнению с таковым, наблюдаемым у мышей, не содержащих изогенных специфических патогенов, но это можно устранить путем переноса и колонизации микробиоты кишечника от мышей, не содержащих изогенных специфических патогенов, в свободных от микробов мышей, пока в раннем возрасте происходит колонизация. Данные о специфических бактериях, связанных с этим защитным эффектом, включают исследования, показывающие, что кормление смесью штаммов *Clostridium*, не содержащих специфических патогенов мышей BALB, вызывало размножение клеток Т-регуляторов в слизистой оболочке толстой кишки и снижение системной продукции иммуноглобулинов Е (IgE) после сенсibilизации OVA50. Пероральное лечение мышей BALB *Lactobacillus reuteri* также индуцировало размножение клеток Т-регуляторов в селезенке и средостении и уменьшило воспалительный ответ на стимулирование OVA в сенсibilизированных мышах. Обнаружено, что питание одним видом сегментированных нитчатых бактерий, было достаточно, чтобы вызвать размножение клеток Т-хелперов-17 (Th17), обеспечивающих защиту от аллергенов на слизистых оболочках, в собственной пластинке мышей [41, 51, 54, 57].

Исследование на мышах показало, что прямое потребление бактерий не является абсолютно необходимым, чтобы вызвать глубокие изменения в микробиоме кишечника, которые, в свою очередь, вызывают изменения в иммунной системе. Рацион питания с высоким содержанием ферментируемых волокон изменяет соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в кишечнике, повышает уровень циркулирующих короткоцепочечных жирных кислот и, благодаря изменению их уровня в организме, у дендритных клеток повышается способность стимулировать эффекторную функцию клеток Т-хелперов типа 2 (Th2), защищая от аллергического воспаления легких. Авторы пришли к выводу, что эти данные предполагают клеточный механизм для оси кишечник — костный мозг — легкие в контроле воспаления дыхательных путей [67].

Помимо формирования риска аллергической сенсibilизации, микробиота кишечника также может формировать реакцию на вирусную инфекцию дыхательных путей в младенческом возрасте. Важность таких инфекций в раннем возрасте для развития астмы была показана в исследованиях происхождения астмы у детей. В исследовании принимали участие дети, рожденные от родителей с аллер-

гией или астмой. Среди этих детей заболевание вирусной инфекцией дыхательных путей, особенно той, которая связана с риновирусом, на первом году жизни было связано с более чем 10-кратным увеличением риска астмы в возрасте 6 лет [55].

Эти идеи усиливают потенциальную важность исследований на животных, демонстрирующих взаимосвязь между микробиотой кишечника и реакцией на вирусную инфекцию. Микробиота кишечника регулирует иммунную защиту от респираторного гриппа А у мышей C57BL. Кормление детенышей мыши BALB *Lactobacillus casei* снизило титр вирусных копий в назальном секрете, повысило активность естественных клеток-киллеров легких и почти в три раза увеличило выживаемость. Пероральное введение *Lrhamnosus* мышам BALB также смодулировало респираторный противовирусный иммунитет, через активацию Toll-рецепторов. Наконец, на основании предыдущих наблюдений, выяснено, что тесный контакт с домашними собаками в первый год жизни защищает от аллергической сенсibilизации, и что содержание бактерий в домашней пыли в домах с домашними животными и без них отличается. Имеются исследования, демонстрирующие, что кормление мышей домашней пылью, где имеются собаки, ослабило как аллергическое, так и инфекционное воспаление в легких. Анализ микробиоты слепой кишки защищенных от аллергии мышей показал увеличение *Lactobacillus johnsonii*, которое при скормлировании другим мышам защищало от аллергического и инфекционного воспаления легких. Хотя это исследование было сосредоточено на воздействии одного вида бактерий, извлеченного из слепой кишки мышей, которых кормили пылью из домов с собаками, результаты демонстрируют перспективу комбинированного подхода, основанного на открытиях и гипотезах, относительно понимания взаимоотношений в системе микробиом-хозяин при астме [48, 52, 58, 69].

Обобщая результаты проведенных исследований, можно предположить причинный путь, связывающий воздействие окружающей среды в раннем детстве с развитием аллергии и астмы: 1) воздействие окружающей среды формирует состав микробиоты кишечника; 2) микробиота кишечника формирует структурные и функциональные изменения иммунной системы; 3) изменения в иммунной системе формируют характер и интенсивность реакции организма на аллергены и вирусы;

4) имеются данные о том, что бактерии, принимаемые внутрь (per os или аэрогенно), служат своего рода адьювантом, индуцирующим толерантность к аллергенам, принимаемым per os или вдыхаемым. Эта гипотеза подтверждается недавним сообщением о том, что комменсальные бактерии защищают от сенсibilизации пищевого аллергена [71].

В младенчестве существует критическое так называемое «временное окно возможностей» для надлежащего образования микробиоты и иммунной системы. Следовательно, события раннего возраста, способные изменить состав микробиоты (кесарево сечение, изменение вагинальной микробиоты матери, искусственное вскармливание и т.д.) или нарушить взаимодействие микробиота–иммунитет, могут способствовать отклонению иммунитета в сторону атопии, и, соответственно, привести к формированию бронхиальной астмы [2, 35, 62]. Некоторые исследования свидетельствуют, что дисбактериоз микробной флоры кишечника в раннем возрасте у детей коррелирует с повышенным развитием астмы и сокращением четырех специфических бактериальных родов: *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* и *Rothia*. Добавление этих 4 видов бактерий у мышей снизило заболеваемость астмой у их взрослого потомства за счет уменьшения рекрутирования нейтрофилов в легкие и снижения иммунного ответа Th1/Th17, связанного с тяжелой астмой человека. Вопрос о том, вызывает ли микробный дисбиоз в раннем возрасте, вызванный факторами окружающей среды, аллергическое заболевание или является следствием развития аллергического заболевания, остается неизвестным и требует дальнейших исследований [62].

Изменение микробного состава кишечника при атопии очень стойкое; кишечный микробиоценоз различен у здоровых и страдающих астмой пациентов более старшего возраста [33, 62, 68]. С помощью метода масс-спектрометрии показано, что для детей школьного возраста, страдающих БА средней степени тяжести, характерно снижение микробного разнообразия и уменьшение количества подавляющего большинства бактерий при нормальном содержании вирусов *Herpes simplex* (521,6287 ± 461,445 ком. Ед. при норме до 800 ком. Ед.); Эпштейна–Барр (0 ком. Ед. при норме до 260 ком. Ед.); цитомегаловируса (73, 60545 ± 265,9842 ком. Ед. при норме до 384 ком. Ед.). При этом отмечался избыточный рост только двух видов бактерий:

Ruminococcus и *Streptococcus mutans* (анаэробы). При изучении взаимосвязи между количеством бактерий кишечной микробиоты и спектром сенсibilизации было установлено, что только количество *Ruminococcus* было взаимосвязано с наличием сенсibilизации к казеину ($r=0,53$), сорнякам ($r=0,79$) и злакам ($r=0,56$), количество *Eubacterium* / *Cl. Coccoides* — с наличием сенсibilизации к сорнякам ($r=0,59$), а количество *Eggerthella lenta* — с наличием сенсibilизации к злакам ($r=0,52$). При этом количество таких микроорганизмов, как *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium ramosum*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Actinomyces viscosus*, *Rhodococcus*, *Bacteroides fragilis* не имело корреляционной зависимости со спектром сенсibilизации. Проведенные исследования позволяют сказать, что для детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, характерно: 1) сниженное разнообразие кишечной микробиоты; 2) пониженное содержание основных изучаемых микробов кишечника при повышении только *Ruminococcus* и *Streptococcus mutans* (анаэробы); 3) наличие некоторых корреляционных взаимосвязей между состоянием микробиоты кишечника и спектром сенсibilизации, одновременное снижение количества лакто- и бифидобактерий, кишечной палочки и рост колоний условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и грибов может быть взаимосвязано с аллергическим воспалением и существенными изменениями в микроэлементном составе [28, 29, 32, 33]. Проведение сорбционной терапии у детей с бронхиальной астмой приводило к значимым изменениям кишечного микробиоценоза. Состояние кишечной микробиоты у обследованных детей характеризовалось снижением количества большинства представителей нормобиоты, отсутствием некоторых видов бактерий и избыточным ростом *Ruminococcus* (606,94 ± 45,95 и 568,90 ± 62,82, $p=0,05$). При этом имела место тенденция к уменьшению частоты рецидивов после курса детоксикационной терапии адсорбентом [27, 31].

Последние данные свидетельствуют о том, что и тяжесть течения бронхиальной астмы зависит от состава и функции кишечного микробиома человека [68]. Более поздние бактериальные инфекции и связанные с ними нарушения микробиома кишечника могут способствовать патогенезу, персистенции и утяжелению астмы [53].

Взаимосвязь бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей отечественными исследователями рассматривается также с позиций концепции недифференцированной дисплазии соединительной ткани [7]. Как бронхиальная астма [16, 17, 24], так и хронический гастроэзофагит, заболевания желчевыводящих путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [8, 22, 26, 60], связаны с различными фенотипами недифференцированной дисплазии соединительной ткани и рассматриваются как органические проявления дисплазии. Общими звеньями патогенеза являются наследственные дефекты белков соединительнотканного каркаса бронхов и пищеварительной трубки, особенности цитокинового статуса и воспалительных и аллергических реакций [8, 16, 17, 22, 24, 26, 60]. Гипотензивный нижний пищеводный сфинктер у больных с НДСТ может приводить как к кислотному, так и к некислотному рефлюксам, что приводит к ухудшению спирометрических параметров у пациентов с астмой, обострению астмы и снижению функции легких [1, 46]. Общим фактором риска развития БА и ГЭРБ является ожирение, при котором важными механизмами являются изменение кишечной микробиоты, а также механическое и метаболическое действие жировой ткани [11, 25, 34, 43].

В последние годы активно изучаются единые патогенетические механизмы воспаления слизистых оболочек ЖКТ и респираторного тракта. Особый интерес вызывают эозинофильные воспаления ЖКТ и маркеры эозинофильного воспаления при БА и заболеваниях пищеварительного тракта [6, 9, 38, 39]. В последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита, который этиологически не связан с гастроэзофагеальным рефлюксом и устанавливается только по результатам гистологического исследования. Эозинофильный эзофагит характеризуется наличием в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении. Эта форма эзофагита требует совершенно другого, отличного от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лечебного подхода, в частности, назначения элиминационной диеты и топических глюкокортикостероидов [6]. Есть наблюдения, что наличие эозинофилов в пищеводе часто коррелирует с наличием эозинофилов дыхательных путей у детей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой [39]. Даже без признаков эозинофильно-

го эзофагита, хронический эзофагит у детей на фоне бронхиальной астмы сопровождается более высоким уровнем IgE и более выраженными изменениями цитокинового и нейропептидного статусов, чем у детей без атопии [3, 4, 30, 63]. Корреляционные взаимосвязи между морфологическими и иммунологическими показателями у пациентов с атопией позволяют предположить значимую роль аллергического и нейропептидного воспаления слизистой оболочки пищевода у детей при БА [3, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с бронхиальной астмой отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем: как дыхательной, так и пищеварительной. Патогенез коморбидности может быть связан с изменениями микробиоты, наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, общностью эозинофильного и нейропептидного статуса. Разные фенотипы БА требуют различного подхода к терапии. Ошибочная диагностика, отсутствие направленного лечения, полипрагмазия, влекут за собой возникновение осложнений, формирование инвалидности. Умение врача-педиатра диагностировать бронхиальную астму, используя современные клинические, лабораторные и инструментальные методы; консультации различных специалистов при коморбидных состояниях, совместно согласуя план наблюдения пациента с определением приоритетных патологических изменений со стороны органов и систем; а также терапию и исключение полипрагмазии; поможет избежать возникновения серьезных осложнений, инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н., Иванова И.И., Королюк Е.Г., Красненков В.Л., Березовский И.В. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(3): 7–14.
2. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Лаврова О.В., Хавкин А.И. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. В сб.: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные

- проблемы абдоминальной патологии у детей». М.; 2019: 11–3.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. *Педиатр.* 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103.
 4. Демченкова О.А., Новикова В.П., Листопадова А.П., Петровский А.Н. Цитокиновый профиль при хроническом гастрите и дисплазии соединительной ткани у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 1 (125): 34–6.
 5. Желенина Л.А., Галустян А.Н., Платонова Н.Б., Куропатенко М.В. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте. *Педиатр.* 2016; 7(2): 47–56. DOI: 10.17816/PED7247-56.
 6. Замятина Ю.Е. Современные представления об эозинофильном эзофагите. В сб: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии.* Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 25–41.
 7. Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов, А.В., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. В сб.: *Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов.* М.; 2010: 393–422.
 8. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(6): 25–30.
 9. Карпеева Ю.С. Эозинофильный нейротоксин, как клинический биомаркер для оценки активности атопических заболеваний. *Медицина: теория и практика.* 2018; 3(S): 81–3.
 10. Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у новорожденных. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(1): 10–33.
 11. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей, механизмы взаимосвязи. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(1): 62–83.
 12. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е., Невская Е.В., Гурина О.П., Варламова О.Н. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(1): 164–71.
 13. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология.* 2004; (3): 27–31.
 14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
 15. Нестеренко З.В. Бронхиальная астма у детей как аподиктическая модель коморбидного заболевания. В кн.: *Воронцовские чтения. Материалы X юбилейной научно-практической конференции.* СПб.; 2017: 97–102.
 16. Нестеренко З.В. Бронхиальная астма у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани: особенности клинического течения, осложнения. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016; 11(2–2): 280–2.
 17. Нестеренко З.В. Коморбидность бронхиальной астмы у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62(4): 208.
 18. Нестеренко З.В. Острые респираторные заболевания у детей как причина ошибки диагноза бронхиальной астмы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61(4): 143.
 19. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(1): 291.
 20. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия как вариант паттерна аллергических заболеваний у детей. В сб: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии.* СПб.; 2018: 67–76.
 21. Нестеренко З.В. Пищевая форма бронхиальной астмы у детей. В сб: *Современная педиатрия. Санкт-Петербург — белые ночи-2017 Материалы II Российского форума с международным участием.* 2017: 96–7.
 22. Нестеренко З.В. Современные аспекты диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Terra Medica.* 2016; 3:19.
 23. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. *ЕААСI-2018. Педиатр.* 2019; 10(4): 103–10.
 24. Нестеренко З.В., Нестеренко Е.Ю. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей. *Украинский пульмонологический журнал.* 2000; (S2): 65.
 25. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Микробиота кишечника и ожирение. В кн.: *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция* Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Волынец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А.,

- Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. М.; 2019: 336–47.
26. Новикова В.П., Демченкова О.А., Листопадова А.П., Азанчевская С.В., Петровский А.Н. Патология верхних отделов органов пищеварения у детей с дисплазией соединительной ткани. В сб.: Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа. Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. 2018: 195–7.
 27. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Павлова С.Е., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Возможности энтеросорбции при лечении подростков с бронхиальной астмой. В сб.: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. 2017: 296–306.
 28. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Микроэлементный статус детей с бронхиальной астмой, проживающих в Санкт-Петербурге. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(6): 43–8.
 29. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Турганова Е.А., Листопадова А.П. Микроэлементный статус подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 35–9.
 30. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Гурина О.П., Варламова О.Н., Аничков Н.М., Невская Е.А. Морфологические признаки хронического эзофагита у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями взаимосвязаны с уровнем цитокинов и нейропептидов. В сб.: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» 2019: 138–140.
 31. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Косенкова Т.В., Турганова Е.А. Влияние коррекции микробиоты на частоту рецидивов бронхиальной астмы у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 73–4.
 32. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; (4–65): 30–4.
 33. Сміян О.І. Взаємозв'язок мікроелементного, імунного гомеостазу та показників стану мікробіоценозу кишечника при бронхіальній астмі у дітей. О.І. Сміян, В.О. Курганська, П.І. Січненко. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013; 4(1): 437–44.
 34. Успенский Ю.П., Балукоева Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015; (1–1): 14–6.
 35. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В кн.: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Волынец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А., Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. М.; 2019: 323–36.
 36. Царев С.В., Хаитов М.Р. Респираторные вирусы и обострения бронхиальной астмы. Русский медицинский журнал. 2009; 17(2): 136–9.
 37. Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Ильенкова Н.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., исправленное и дополненное. М.; 2012: 182.
 38. Шаповалова Н.С. Эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных нарушений (ЭГИН), биологическая терапия (обзор). Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 138–43.
 39. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. Erkman J., Vaynblat A., Thomas K., Segal L.N., Levine J., Moy L., Greifer M., Giusti R., Shah R., Kazachkov M. Pediatric Pulmonology. 2018; (53): 1598–1603 DOI:10.1002/ppul.24180.
 40. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life J. Allergy Clin Immunol. — 2001; (108): 516–20. DOI: 10.1067/mai.2001.118130.
 41. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011; (331): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469.
 42. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 161.
 43. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology (Bethesda). 2016; 31(2): 108–16. DOI: 10.1152/physiol.00045.2015.
 44. Czerkinsky C. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans USA. 1987; (84): 2449–53.
 45. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384(2): 691–702 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
 46. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. Journal of asthma; 2016; 53: 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
 47. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the

- gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007. PMID: 25974301; PMCID: PMC4443817.
48. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., Cox M.J., Brodie E.L., Havstad S.L., Zoratti E.M., Woodcroft K.J., Bobbitt K.R., Wegienka G., Boushey H.A., Lynch S.V. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(2): 410–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
 49. Global Atlas of Asthma, EAACI. 2013; 179.
 50. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018; 3
 51. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 198–205.
 52. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(13): 5354–9. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
 53. Insel M., Kraft M. Bacteria in Asthma Pathogenesis. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88 DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.006
 54. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009; 139(3): 485–98. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
 55. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E., et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (7): 667–72. DOI: 10.1164/rccm.200802-309OC.
 56. Kang Y.B., Cai Y., Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 3(45): 305–9. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
 57. Karimi K., Inman M.D., Bienenstock J., Forsythe P. Lactobacillus reuteri-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 186–93. DOI: 10.1164/rccm.200806-951OC.
 58. Kitazawa H., Villena J. Modulation of Respiratory TLR3-Anti-Viral Response by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from Lactobacillus rhamnosus CRL1505. *Front Immunol*. 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00201.
 59. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 699–710. DOI: 10.1038/nri1439.
 60. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. *J Asthma*. 2016; 53(3): 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
 61. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol*. 1987; 7(4): 265–76. DOI: 10.1007/BF00915547.
 62. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 26: 764–71. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000419.
 63. Novikova V.P., Anichkov N.M., Nevskaya E., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Gurina O.P. et al. Morphological features of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104 (S3): A102–3.
 64. Panzer A.R., Lynch S.V. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 4(7): 373–80. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000191.
 65. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
 66. Rosztóczy A., Makk L., Izbéki F., Róka R., Somfay A., Wittmann T. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion*; 2010 (77): 218–24. DOI: 10.1159/000146083.
 67. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014; 20: 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
 68. Trueba A.F., Ritz T., Trueba G. The Role of the Microbiome in the Relationship of Asthma and Affective Disorders. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88. DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_13.
 69. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed Lactobacillus casei Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004; 11: 675–9.
 70. Yvonne J. Huang Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 5(13): 453–61.
 71. Yvonne J., Huang A., Homer A. Microbiome in Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 1(135): 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11. 011.

REFERENCES

1. Apenchenko Yu.S., Gnusayev S.F., Rozov D.N., Ivanova I.I., Korolyuk Ye.G., Krasnenkov V.L., Berezovskiy I.V. Tekheniye bronkhial'noy astmy v sochetanii

- s gastroezofageal'noy refluksnoy bolezniyu u detey. [The course of bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease in children]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018; 25(3): 7–14. (In Russian).
2. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V., Khavkin A.I. Formirovaniye pishchevoy allergii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma]. V sb.: *Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey"*. Moscow; 2019: 11–3. (In Russian).
 3. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A.Ye., i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detey. [Features of the immune response in children with atopy]. *Pediatr*. 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103. (In Russian).
 4. Demchenkova O.A., Novikova V.P., Listopadova A.P., Petrovskiy A.N. Tsitokinovyy profil' pri khronicheskoy gastrite i displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [Cytokine profile in chronic gastritis and connective tissue dysplasia in children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 1 (125): 34–6. (In Russian).
 5. Zhelenina L.A., Galustyan A.N., Platonova N.B., Kuropatenko M.V. Vklad perinatal'nykh faktorov riska v formirovaniye fenotipov bronkhial'noy astmy v detskom vozraste. [Contribution of perinatal risk factors to the formation of phenotypes of bronchial asthma in childhood]. *Pediatr*. 2016; 7(2): 47–56. DOI: 10.17816/PED7247-56. (In Russian).
 6. Zamyatina Yu.Ye. Sovremennyye predstavleniya ob eozinofil'nom ezofagite. [Modern ideas about eosinophilic esophagitis]. V sb: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V.* 2017: 25–41. (In Russian).
 7. Zemtsovskiy E.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Anastas'yeva V.G., Belan Yu.B., Brzheskiy V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskiy V.Ye., Gendlin G.Ye., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusayev S.F., Gromova O.A., Yevsev'yeva M.Ye., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov, A.V., Konev V.P. i dr. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitel'noy tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. V sb.: *Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov*. Moscow; 2010: 393–422. (In Russian).
 8. Ivanova I.I., Gnusayev S.F. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti zabolevaniy pishchevaritel'nogo trakta u detey i podrostkov s razlichnymi displasticheskimi fenotipami. [Clinical and functional features of diseases of the digestive tract in children and adolescents with various dysplastic phenotypes]. *Pediatrica im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 25–30. (In Russian).
 9. Karpeyeva Yu.S. Eozinofil'nyy neyrotoksin, kak klinicheskiy biomarker dlya otsenki aktivnosti atopicheskikh zabolevaniy. [Eosinophilic neurotoxin as a clinical biomarker for assessing the activity of atopic diseases]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(S): 81–3. (In Russian).
 10. Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u novorozhdennykh. [Gastrointestinal manifestations of food allergy in newborns]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 10–33. (In Russian).
 11. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronkhial'naya astma i ozhireniye u detey, mekhanizmy vzaimosvyazi. [Bronchial asthma and obesity in children, mechanisms of relationship]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 62–83. (In Russian).
 12. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.Ye., Nevskaya Ye.V., Gurina O.P., Varlamova O.N. i dr. Sopostavleniya morfologicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovнем tsitokinov i neuropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 164–71. (In Russian).
 13. Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V., Vasil'yeva I.A. Vliyaniye perinatal'nogo povrezhdeniya tsentral'noy nervnoy sistemy na formirovaniye i techeniye bronkhial'noy astmy u detey. [Influence of perinatal damage to the central nervous system on the formation and course of bronchial asthma in children]. *Allergologiya*. 2004; (3): 27–31. (In Russian).
 14. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktiki». [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy”]. 5-ye izd., pererab. i dop. Moscow: Original-maket; 2017. (In Russian).
 15. Nesterenko Z.V. Bronkhial'naya astma u detey kak apodikticheskaya model' komorbidnogo zabolevaniya. [Bronchial asthma in children as an apodictic model of a comorbid disease]. V kn.: *Vorontsovskiy chteniya. Materialy X yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. St. Petersburg; 2017: 97–102. (In Russian).
 16. Nesterenko Z.V. Bronkhial'naya astma u detey s proyavleniyami displazii soyedinitel'noy tkani: osobennosti klinicheskogo techeniya, oslozhneniya. [Bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue dysplasia: clinical features, complications]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 11(2–2): 280–2. (In Russian).
 17. Nesterenko Z.V. Komorbidnost' bronkhial'noy astmy u detey s proyavleniyami displazii soyedinitel'noy tkani.

- ni. [Comorbidity of bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue dysplasia]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(4): 208. (In Russian).
18. Nesterenko Z.V. Ostryye respiratornyye zabolevaniya u detey kak prichina oshibki diagnoza bronkhial'noy astmy. [Acute respiratory diseases in children as the cause of the error in the diagnosis of bronchial asthma]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(4): 143. (In Russian).
 19. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya i bronkhial'naya astma u detey. [Food allergies and bronchial asthma in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 291. (In Russian).
 20. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya kak variant patterna allergicheskikh zabolevaniy u detey. [Food allergy as a variant of the pattern of allergic diseases in children]. V sb.: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. St. Petersburg; 2018: 67–76. (In Russian).
 21. Nesterenko Z.V. Pishchevaya forma bronkhial'noy astmy u detey. [Food form of bronchial asthma in children]. V sb.: Sovremennaya pediatriya. Sankt-Peterburg — belye nochi-2017 Materialy II Rossiyskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiyem. 2017: 96–7. (In Russian).
 22. Nesterenko Z.V. Sovremennyye aspekty diagnostiki zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta u detey s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [Modern aspects of diagnostics of diseases of the gastrointestinal tract in children with connective tissue dysplasia]. Terra Medica. 2016; 3:19. (In Russian).
 23. Nesterenko Z.V., Bulatova Ye.M., Lagno O.V. Formirovaniye novoy kontseptual'noy platformy v astmologii. [Formation of a new conceptual platform in astmology]. EAACI-2018. Pediatr. 2019; 10(4): 103–10. (In Russian).
 24. Nesterenko Z.V., Nesterenko Ye.Yu. Rol' vrozhdennoy displazii soyedinitel'noy tkani v klinike bronkhial'noy astmy u detey. [The role of congenital connective tissue dysplasia in the clinic of bronchial asthma in children]. Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal. 2000; (S2): 65. (In Russian).
 25. Novikova V.P., Gurova M.M., Khavkin A.I. Mikrobiota kishechnika i ozhireniye. [Gut microbiota and obesity]. V kn.: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Volynets G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Yermolenko K.D., Ippolitov Yu.A., Kalinina Ye.Yu., Kafarskaya L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaya Ye.A., Sitkin S.I. i dr. Moscow; 2019: 336–47. (In Russian).
 26. Novikova V.P., Demchenkova O.A., Listopadova A.P., Azanchevskaya S.V., Petrovskiy A.N. Patologiya verkhnikh otделov organov pishchevareniya u detey s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [Pathology of the upper parts of the digestive system in children with connective tissue dysplasia]. V sb.: Innovatsionnyye tekhnologii v meditsine detskogo vozrasta Severo-Kavkazskogo federal'nogo okruga. Materialy Severo-Kavkazskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. 2018: 195–7. (In Russian).
 27. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Pavlova S.Ye., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Vozmozhnosti enterosorbtsii pri lechenii podrostkov s bronkhial'noy astmoy. [Possibilities of enterosorption in the treatment of adolescents with bronchial asthma]. V sb.: Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. 2017: 296–306. (In Russian).
 28. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Mikroelementnyy status detey s bronkhial'noy astmoy, prozhivayushchikh v Sankt-Peterburge. [Trace element status of children with bronchial asthma living in St. Petersburg]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(6): 43–8. (In Russian).
 29. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A., Listopadova A.P. Mikroelementnyy status podrostkov, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [Microelement status of adolescents with bronchial asthma]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(1): 35–9. (In Russian).
 30. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.Ye., Gurina O.P., Varlamova O.N., Anichkov N.M., Nevskaya Ye.A. Morfologicheskiye priznaki khronicheskogo ezofagita u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami vzaimosvyazany s urovnem tsitokinov i neuropeptidov. [Morphological signs of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides]. V sb.: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey" 2019: 138–140. (In Russian).
 31. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.Ye., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A. Vliyaniye korrektsii mikrobioty na chastotu retsidivov bronkhial'noy astmy u detey. [The influence of microbiota correction on the frequency of bronchial asthma relapses in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 73–4. (In Russian).
 32. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with bronchial asthma]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2017; (4–65): 30–4. (In Russian).
 33. Smiyan O.I. Vzayemozv'yazok mikroelementnoho, immunohomeostazu ta pokaznykiv stanu mikro-

- biotsenozu kyshechnyky pry bronkhial'niy astmi u ditey. [Relationship between microelement and immune homeostasis and indicators of the state of intestinal microbiocenosis in bronchial asthma in children]. O.I. Smiyan, V.O. Kurhans'ka, P.I. Sichnenko. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'. 2013; 4(1): 437–44. (In Russian).
34. Uspenskiy Yu.P., Balukova Ye.V., Baryshnikova N.V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' u bol'nykh s ozhireniyem. [Gastroesophageal reflux disease in obese patients]. Poliklinika. 2015; (1–1): 14–6. (In Russian).
 35. Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. Mikrobiota kishechnika kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii. [Intestinal microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies]. V kn.: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Volynets G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Yermolenko K.D., Ippolitov Yu.A., Kalinina Ye.Yu., Kafarskaya L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaya Ye.A., Sitkin S.I. i dr. Moscow; 2019: 323–36. (In Russian).
 36. Tsarev S.V., Khaitov M.R. Respiratornyye virusy i obostreniya bronkhial'noy astmy. [Respiratory viruses and exacerbations of bronchial asthma]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 17(2): 136–9. (In Russian).
 37. Chuchalin A.G., Abelevich M.M., Il'yenkova N.A. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"]. 4-ye izd., ispravlennoye i dopolnennoye. Moscow; 2012: 182. (In Russian).
 38. Shapovalova N.S. Eozinofil'nyy gastrit v strukture eozinofil'nykh gastrointestinal'nykh narusheniy (EGIN), biologicheskaya terapiya (obzor). [Eosinophilic gastritis in the structure of eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIN), biological therapy (review)]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 138–43. (In Russian).
 39. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. Erkman J., Vaynblat A., Thomas K., Segal L.N., Levine J., Moy L., Greifer M., Giusti R., Shah R., Kazachkov M. Pediatric Pulmonology. 2018; (53): 1598–1603 DOI:10.1002/ppul.24180.
 40. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life J. Allergy Clin Immunol. 2001; (108): 516–20. DOI: 10.1067/mai.2001.118130
 41. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011; (331): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469
 42. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 161.
 43. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology (Bethesda). 2016; 31(2): 108–16. DOI: 10.1152/physiol.00045.2015.
 44. Czerkinsky C. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans USA. 1987; (84): 2449–53.
 45. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384(2): 691–702 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
 46. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. Journal of asthma; 2016; 53: 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
 47. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. Cell Host Microbe. 2015; 17(5): 592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007. PMID: 25974301; PMCID: PMC4443817.
 48. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., Cox M.J., Brodie E.L., Havstad S.L., Zoratti E.M., Woodcroft K.J., Bobbitt K.R., Wegienka G., Boushey H.A., Lynch S.V. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(2): 410–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
 49. Global Atlas of Asthma, EAACI. 2013; 179.
 50. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018; 3.
 51. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 198–205.
 52. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(13): 5354–9. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
 53. Insel M., Kraft M. Bacteria in Asthma Pathogenesis. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88 DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.006.
 54. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell. 2009; 139(3): 485–98. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
 55. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development

- in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (7): 667–72. DOI: 10.1164/rccm.200802-309OC.
56. Kang Y.B., Cai Y., Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 3(45): 305–9. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
 57. Karimi K., Inman M.D., Bienenstock J., Forsythe P. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 186–93. DOI: 10.1164/rccm.200806-951OC.
 58. Kitazawa H., Villena J. Modulation of Respiratory TLR3-Anti-Viral Response by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505. *Front Immunol*. 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00201.
 59. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 699–710. DOI: 10.1038/nri1439.
 60. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. *J Asthma*. 2016; 53(3): 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
 61. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol*. 1987; 7(4): 265–76. DOI: 10.1007/BF00915547.
 62. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 26: 764–71. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000419.
 63. Novikova V.P., Anichkov N.M., Nevskaya E., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Gurina O.P. et al. Morphological features of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104 (S3): A102–3.
 64. Panzer A.R., Lynch S.V. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 4(7): 373–80. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000191.
 65. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
 66. Rosztóczy A., Makk L., Izbéki F., Róka R., Somfay A., Wittmann T. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion*. 2010 (77): 218–24. DOI: 10.1159/000146083.
 67. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014; 20: 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
 68. Trueba A.F., Ritz T., Trueba G. The Role of the Microbiome in the Relationship of Asthma and Affective Disorders. In: Mark Lyte *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88. DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_13.
 69. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004; 11: 675–9.
 70. Yvonne J. Huang Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 5(13): 453–61.
 71. Yvonne J., Huang A., Homer A. Microbiome in Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 1(135): 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011.

УДК 664.236+615.37+616-056.7+616-08+616.34-008.6-092+615.874.2

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С АЛЛЕРГИЕЙ НА ГЛЮТЕН

© Наталья Ильинична Бейлина, Александр Олегович Поздняк

Казанская государственная медицинская академия (КГМА) — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО.
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36

Контактная информация: Наталья Ильинична Бейлина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины. E-mail: nataliabeylina@mail.ru

РЕЗЮМЕ: Принято выделять несколько видов патологии, ассоциированной с непереносимостью глютена: аутоиммунная (целиакия, герпетиформный дерматит, глютеновая атаксия); аллергия к пшенице (астма пекарей, аллергический ринит, отек Квинке, контактная крапивница, гастроинтестинальная форма); врожденный неаутоиммунный неаллергический вариант непереносимости. Постановка точного диагноза и ограничительная диета при непереносимости к глютену избавляет пациента от клинических проявлений заболевания и улучшает качество его жизни. Подбор диеты осуществляется с учетом механизма непереносимости. Приведенный клинический случай демонстрирует процесс постановки диагноза и эффективность элиминационной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глютен; аллергия на глютен; диета.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH A GLUTEN ALLERGY

© Natalia I. Beylina, Alexander O. Pozdnyak

Kazan State Medical Academy (KGMA) — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH
420012, Russian Federation, Kazan, Butlerov str., 36

Contact information: Natalia I. Beylina — PhD, Associate Professor, Department of therapy, geriatrics and family medicine. E-mail: nataliabeylina@mail.ru

ABSTRACT: It is customary to distinguish several types of pathology associated with gluten intolerance: autoimmune (celiac disease, herpetiform dermatitis, gluten ataxia); wheat Allergy (bakers' asthma, allergic rhinitis, Quincke's edema, contact urticaria, gastrointestinal form); congenital non — autoimmune non-allergic variant of intolerance. Accurate diagnosis and a restrictive diet for gluten intolerance saves the patient from the clinical manifestations of the disease and improves the quality of life. The selection of a diet is carried out taking into account the mechanism of intolerance. This clinical case demonstrates the process of diagnosis and the effectiveness of elimination therapy.

KEY WORDS: gluten; gluten allergy; diet.

ВВЕДЕНИЕ

Есть сведения, что от непереносимости глютена страдает 1% населения земного шара.

Глютен является белком злаковых (пшеница, в том числе полба, камут, спельта; рожь; гибрид пшеницы и ржи — тритикале; овес; ячмень). Глиадин — один из компонентов глютена —

у пациентов с нарушенной толерантностью к глютену активирует иммунокомпетентные клетки, являющиеся частью соединительной ткани и высвобождающие лимфокины, что приводит к полисистемному повреждению, многообразным клиническим симптомам.

Одно из свойств глютена — повышать проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки за счет активации зонулина [1]. Именно поэтому при глютен-индуцированной патологии нередко встречаются и другие виды пищевой непереносимости (яиц, молочных продуктов, рыбы, орехов и т.д.), что необходимо учитывать при назначении лечебного ограничительного питания [6].

Случаи глютен-ассоциированной патологии были описаны давно. Некоторые вопросы диагностики и ведения пациентов с состояниями, связанными с нарушением толерантности к глютену, обсуждаются в литературе до настоящего времени [2, 8].

По механизму возникновения выделяют следующие виды патологии, ассоциированной с непереносимостью глютена [7–9].

1) Аутоиммунный:

- целиакия tTG2 (симптомная; потенциальная; бессимптомная; латентная);
- герпетиформный дерматит tTG3;
- глютеносенситивная атаксия tTG6.

2) Аллергический / аллергия к пшенице:

- респираторная (астма пекарей);
- аллергический ринит;
- отек Квинке;
- WDEIA ω -5 глиадин (редкая форма анафилаксии к фракции ω -5 глиадин, индуцируемая физической нагрузкой);
- контактная крапивница;
- гастроинтестинальная форма аллергии к пшенице (у детей).

3) Врожденный неаутоиммунный неаллергический / нецелиакийная сенсibilизация к глютену / GS (gluten sensitivity).

В рекомендациях Европейского общества по изучению целиакии [9] отражены современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечению целиакии и других глютензависимых заболеваний.

При аутоиммунном варианте на присутствие глютена в организме вырабатываются антитела к собственным тканям. К этой группе заболеваний относится целиакия — наиболее изученное заболевание. Целиакия — это генетическая предрасположенность (наличие генов HLA DQ2 и/или DQ8 определяется в 97%) к специфической реакции иммунной си-

стемы на глютен и глиадины пшеницы, ржи, ячменя — аутоиммунная реакция с повреждением, развитием атрофии слизистой оболочки кишечника с последующим нарушением усвоения макро- и микронутриентов. Симптомы развиваются через недели-годы после употребления продуктов, содержащих глютен и глиадины пшеницы, ржи, ячменя. В клинической картине отмечены различные гастроинтестинальные (диарея — «жирный» стул с неприятным запахом, боли в животе, запоры, повышенное газообразование и/или вздутие живота, плохая прибавка массы тела, рвота); и/или системные проявления (задержка полового развития у детей и подростков, отставание в росте, артралгии, повышенная утомляемость, головная боль). Осложнения целиакии: развитие тяжелой мальабсорбции, дефицитных состояний, остеопороза, злокачественных новообразований (злокачественной Т-клеточной лимфомы, аденокарциномы тонкой кишки) [2, 3, 9].

Диагностика целиакии лабораторными методами предполагает выявление антиглиадиновых антител-AGA — IgA, IgG (наиболее доступны), антиретикулиновых антител — ARA, антиэндомизимальных антител — EMA, антител к тканевой трансглутаминазе — anti-tTG (наиболее информативны). Подтверждается диагноз гистологическим исследованием биопсийного материала двенадцатиперстной и тощей кишки на фоне обычного питания (атрофия ворсинок, значительное увеличение содержания плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки, значительное увеличение содержания межэпителиальных лейкоцитов) и безглютеновой диеты (нормализация картины). Характерные гистологические изменения в биоптатах описываются по классификации Marsh M. (1995): Marsh I — инфильтративная (выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия, строение слизистых оболочек сохранено); Marsh II — гиперпластическая (углубление крипт и лимфоцитарная инфильтрация эпителия ворсинок и крипт); Marsh III — деструктивная (истончение слизистых оболочек кишки с резким укорочением ворсинок (атрофия) и удлинением крипт, обильная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки и поверхностного эпителия (IIIA — частичная атрофия ворсинок; IIIB — субтотальная; IIIC — тотальная); Marsh IV — гипопластическая или атрофическая (необратимые атрофические изменения). Вероятность целиакии низка,

если по данным биопсии изменения отсутствуют, либо соответствуют Marsh I. Наличие отклонений, соответствующих стадиям III и IV, позволяет с большой точностью верифицировать диагноз.

Лечение базируется на постоянной безглютеновой диете (хотя она не является физиологической и дефицитна по некоторым компонентам!) с необходимостью дополнительно вводить пищевые волокна, витамины А, группы В, С, D, Е, фолиевую кислоту; макро- и микроэлементы (калий, кальций, фосфор, железо, магний, йод, селен, хром, цинк) [2, 3].

В основе патогенеза аллергии к глютену лежит выработка антител к белку пшеницы (как правило, пациенты с аллергией на пшеницу не реагируют на рожь, ячмень, овес) с фиксацией на слизистых оболочках, иммунокомпетентных клетках и активацией быстрого иммунного ответа, клинически проявляется бронхиальной астмой, крапивницей, отеком Квинке, аллергическим ринитом. Гастроинтестинальные и системные проявления как при целиакии. Характерно, что симптомы могут появиться быстро — через минуты-часы после контакта. Осложнением аллергии к белку пшеницы является возможное развитие анафилаксии. По данным литературы, клинические проявления аллергии к белку пшеницы обычно наблюдаются в младенчестве и редко встречаются у подростков и взрослых, т.к. к белку пшеницы с возрастом развивается толерантность [2].

Методы подтверждения диагноза: кожные пробы с аллергеном (низкая чувствительность) и повышение уровня специфических IgE (количественное определение в крови) с относительно низкой чувствительностью и специфичностью; IgE к глиадину [12, 13].

Современным методом является тест активации базофилов способом проточной цитометрии. Наличие генов HLA DQ2 и/или DQ8 определяется в 35–40% случаев. Гистологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной и тощей кишки: инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки эозинофилами (возможные изменения) [2].

Считается, что диета у пациентов с аллергией на белок пшеницы отличается меньшей «строгостью» (исключается только пшеница). Прогноз благоприятный, за исключением случаев анафилаксии.

Неаутоиммунная неаллергическая сенсibilизация (непереносимость) к глютену / GS (gluten sensitivity) происходит без участия аутоиммунных и аллергических реакций. Гены

HLA DQ2 и/или DQ8 выявлены в 50% случаев. При наличии клинических проявлений (вздутие живота, метеоризм, боли в животе, нарушения стула — диарея или запоры, снижение или увеличение массы тела, артралгии, неврологические симптомы — нейропатии, мышечные судороги, усталость, анемия; возможны симптомы аллергии) пациенту назначается безглютеновая диета на срок от 6 недель с повторной оценкой симптоматики; при исчезновении симптомов проводится провокационная проба с глютенем (отрицательная реакция на провокацию глютенем исключает нецелиакичную чувствительность к глютену) [11].

Для оценки динамики симптомов при соблюдении диеты можно использовать модифицированную версию шкалы оценки симптомов желудочно-кишечного тракта (GSRS). Диагноз подтверждается при снижении на 30% выраженности от одного до трех основных симптомов, выбранных пациентом, или, по крайней мере, одного симптома без ухудшения других (Критерии экспертов Салерно) [10]. В гистологическом препарате из биоптата двенадцатиперстной и тощей кишки возможно увеличение интраэпителиальных лимфоцитов [2].

Диагноз выставляется при исключении целиакии и аллергии на глютен. Для пациентов с нецелиакичной сенсibilизацией к глютену возможно использовать не столь жесткую безглютеновую диету, как при целиакии [9]. В настоящее время не доказано, что у таких пациентов необходимо исключить из рациона рожь или ячмень. Данные вопросы остаются дискуссионными. Поскольку окончательно не решено, является ли нецелиакичная сенсibilизация к глютену пожизненным состоянием (как целиакия) или временным (как пищевая аллергия), вопрос о длительности исключительной диеты остается открытым. При стойкой нормализации состояния делается попытка расширения диеты. Прогноз хороший, осложнений, как при целиакии, не бывает [2, 4].

Диагностировать различные виды патологии, ассоциированной с непереносимостью глютена, необходимо для прогнозирования состояния здоровья пациента в будущем; профилактики возможных осложнений; подбора оптимальной диеты и длительности ее соблюдения. В основе ведения пациентов с глютензависимыми заболеваниями — соблюдение диеты с исключением продуктов, содержащих глютен. Таким пациентам нельзя: пшеницу, рожь, овес, ячмень, перловку,

ячку (с учетом формы непереносимости). Допускается приготовление блюд из гречи, риса, кукурузы, бобовых, пшена, разрешены овощи, фрукты, ягоды, орехи, мясо, яйца, молочные продукты, растительные, сливочные масла, шоколад, мармелад, зефир. При целиакии такие ограничения в питании пожизненные, при чувствительности к глютену и аллергии к пшенице — не менее 1–2 лет с попыткой постепенного расширения диеты [5, 8]. Пациентам с аллергией к пшенице необходимо провести тестирование на толерантность к другим продуктам, учитывать результаты тестирования при назначении диеты или исключать из рациона продукты, обязательно вызывающие гиперреактивность (облигатные аллергены I группы), ограничивать употребление продуктов, часто вызывающих гиперреактивность (облигатные аллергены II группы).

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка А-ва Р.В., 1979 года рождения, 29.03.19 направлена врачом-аллергологом на консультацию гастроэнтеролога. Обследовалась по поводу аллергии на муку и изделия из нее для исключения целиакии.

Жалобы: вздутие живота, боль в животе, зловонный стул.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 2017 г., когда появились слезотечение, зуд глаз, чихание, позже — вздутие живота, боль в животе, зловонный стул. Симптомы возникали после употребления продуктов из белой муки, при работе или контакте с мукой. Отмечает, что жалобы появились на фоне стресса. Тогда не обследовалась, не лечилась. Первое обращение к врачу было в 2019 г. При обследовании у аллерголога выявлено: IgE на глютен — 0,89 кЕдА/л (средний уровень; норма 0–0,35 кЕдА/л). Пробная безглютеновая диета привела к купированию болей в животе и вздутия живота, стул был через два дня. Поскольку диагноз целиакия не был установлен, пациентка перестала соблюдать диету. Симптомы возобновились.

Анамнез жизни. Аутоиммунные заболевания у себя и родственников отрицает, перенесенные острые кишечные заболевания отрицает. Аппетит хороший. Вес стабильный.

Профессиональный анамнез. Работает медицинской сестрой. Отмечает наличие невыраженной реакции на некоторые медикаменты, изделия медицинского назначения. Не обследована.

Объективные данные. Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, ИМТ = 23 кг/м². На момент осмотра кожные покровы физиологической окраски, без сыпи. Периферические лимфоузлы без особенностей. Язык обложен светло-желтым налетом у корня. Живот обычной формы, доступен пальпации, мягкий и безболезненный во всех отделах. Симптомы Менделя, раздражения брюшины, пузырьные отрицательные. Печень по Курлову 13×8×7 см; селезенка не пальпируется. Видимых отеков нет. Со слов, стул 3 раза в неделю, без крови, гноя, слизи.

Данные исследований. Клинический анализ крови без патологии. В биохимическом анализе — холестерин 5,41 ммоль/л (норма 5,2 ммоль/л).

Кал на гельминты — отрицательно. В копрограмме — переваренная и непереваренная растительная клетчатка.

Антитела к эндомиозию, IgA <1:5 (норма <1:5).

УЗИ органов брюшной полости: печень 152×54 мм, умеренно увеличена, с гиперэхогенными линейными включениями; S-образный желчный пузырь, 76×17 мм, стенки гиперэхогенные, в просвете — неомогенная взвесь, поджелудочная железа гиперэхогенная, 23×12×25 мм, не увеличена (изменения расценены как стеатоз печени и липоматоз поджелудочной железы на фоне незначительной гиперхолестеринемии; билиарный сладж).

Проведена ЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. При осмотре складки выглядят нормальными, эрозивно-язвенные изменения верхнего отдела пищеварительной трубки отсутствуют. Оценка гистологических препаратов из двенадцатиперстной кишки — Marsh 0 (строение слизистых оболочек сохранено; соотношение глубины крипт и высоты ворсинок 1:4; число межэпителиальных лимфоцитов до 30 на 100 поверхностных энтероцитов).

Исходя из данных анамнеза (гастроэнтерологические и аллергические проявления заболевания, связь клинических проявлений с аллергеном, положительная динамика на фоне элиминации глютена), осмотра (отсутствие трофологической и витаминной недостаточности, видимых отеков), лабораторных (повышение IgE, нормальные результаты IgA к эндомиозию) и инструментальных исследований (отсутствие типичной для целиакии гистологической картины биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки), положительной динамики на безглютеновой диете,

выставлен диагноз: «Аллергия на глютен. Стеатоз печени; билиарный сладж и липоматоз поджелудочной железы». Целиакия данными серологических и гистологических исследований не подтверждена.

Пациентке рекомендовано соблюдение диеты с исключением продуктов, содержащих глютен, в том числе конфет, соусов (кетчуп), колбас, паштетов и других мясных полуфабрикатов, йогуртов, мороженого, шоколада, пакетированных соков, пива, виски, водки, продуктов, в составе которых присутствует модифицированный пищевой крахмал, гидролизированный белок, а также облигатных аллергенов I группы (молоко; изделия из какао-бобов, кофе; цитрусовые; мясо курицы, яйца домашней птицы; рыба; ракообразные, икра; мед; клубника, черная смородина, ежевика, малина, земляника; хурма, ананасы, гранат, дыни, виноград; помидоры, грибы; арахис, миндаль; соя; горчица). Даны также разъяснения, что при соблюдении ограничительной диеты прогноз благоприятный. Для коррекции стеатоза и билиарного сладжа назначена урсодезоксихолевая кислота.

Предложено продолжить обследование у аллерголога (тестирование на толерантность к другим продуктам питания, в том числе рожь, ячмень, овес, и медикаментам; выявление причины жалоб при дебюте заболевания — слезотечение, зуд глаз, чихание).

Через два месяца на фоне рекомендованной диеты жалоб пациентка не предъявляла. Предполагается постепенное расширение диеты с учетом тестирования у аллерголога.

Данным клиническим случаем хочется обратить внимание врачей на редко встречаемую среди взрослых аллергию на белок пшеницы, которая так же, как целиакия, требует соблюдения элиминационной диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Усачева А.Ю. Современные концепции патогенеза целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 1: 86–91.
2. Гурова М.М. Аллергия к белку пшеницы и непереносимость глютена (обзор литературы). Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 27–39.
3. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Федоров Е.Д., Медведева О.И., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. Эк-

периментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117(5): 3–12.

4. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 145(9): 4–9.
5. Месова А.М., Санбаев Д.М. Дифференциальная диагностика заболеваний, связанных с непереносимостью глютена (обзор литературы). Вестник КазНМУ. 2016; 3: 10–4.
6. Ревнова М.О. Аллергические болезни и целиакия: механизмы соприкосновения и различия. Педиатрическая фармакология. 2010; 7(1): 76–80.
7. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Аутоиммунные аспекты целиакии. Международный научный институт Educatio. 2015; 11(4): 96–100.
8. Рославцева Е.А., Сабельникова Е.А. Современные представления о формах непереносимости глютена. Российский педиатрический журнал. 2013; 1: 50–5.
9. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E. A European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology journal. 2019; 7(5): 583–613.
10. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G., Cellier C., Cristofori F., De Magistris L., Dolinsek J., Dieterich W., Francavilla R., Hadjivassiliou M., Holtmeier W., Körner U., Leffler D.A., Lundin K.E.A., Mazzarella G., Mulder C.J., Pellegrini N., Rostami K., Sanders D., Skodje G.I., Schuppan D., Ullrich R., Volta U., Williams M., Zavallos V.F., Zopf Y., Fasano A. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. 2015; 7(6): 4966–77.
11. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. J. Pediatr. 2016; 175: 206–10.
12. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J. Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
13. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Halken S., Poulsen L., van Ree R., Vlieg-Boerstra B.J., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69(1): 76–86.

REFERENCES

1. Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Usacheva A. Yu. Sovremennye kontseptsii patogeneza tseliakii. [Modern concepts of celiac disease pathogenesis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 1: 86–91. (In Russian).
2. Gurova M.M. Allergiya k belku pshenitsy i neperenosimost' glyutena (obzor literatury). Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 27–39. (In Russian).

3. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Fedorov E.D., Medvedeva O.I., Seliverstov P.V., Solov'eva E.A., Shabanova A.A., Zhuravleva M.S. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tseliakii vzroslykh. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117(5): 3–12. (In Russian).
4. Livzan M.A., Osipenko M.F., Zayakina N.V., Krolevets T.S. Mnogolikaya problema neperenosimosti glyutena. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 145(9): 4–9. (In Russian).
5. Mesova A.M., Sanbaev D.M. Differentsial'naya diagnostika zabolevaniy, svyazannykh s neperenosimost'yu glyutena (obzor literatury). [Differential diagnosis of diseases associated with gluten intolerance (literature review)]. Vestnik KazNMU. 2016; 3: 10–4. (In Russian).
6. Revnova M.O. Allergicheskie bolezni i tseliakiya mekhanizmy soprikozeniya i razlichiya. [Allergic diseases and celiac disease mechanisms of contact and differences]. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010; 7(1): 76–80. (In Russian).
7. Revnova M.O., Shapovalova N.S. Autoimmunnye aspekty tseliakii. [Autoimmune aspects of celiac disease]. Mezhdunarodnyy nauchnyy institut Educatio. 2015; 11(4): 96–100. (In Russian).
8. Roslavl'tseva E.A., Sabel'nikova E.A. Sovremennye predstavleniya o formakh neperenosimosti glyutena. [Current understanding of forms of gluten intolerance]. Rossiyskiy pediatricheskii zhurnal. 2013; 1: 50–5. (In Russian).
9. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E. A European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology journal. 2019; 7(5): 583–613.
10. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G., Cellier C., Cristofori F., De Magistris L., Dolinsek J., Dieterich W., Francavilla R., Hadjivassiliou M., Holtmeier W., Körner U., Leffler D.A., Lundin K.E.A., Mazzarella G., Mulder C.J., Pellegrini N., Rostami K., Sanders D., Skodje G.I., Schuppan D., Ullrich R., Volta U., Williams M., Zavallos V.F., Zopf Y., Fasano A. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. 2015; 7(6): 4966–77.
11. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. J. Pediatr. 2016; 175: 206–10.
12. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J. Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
13. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Halken S., Poulsen L., van Ree R., Vlieg-Boerstra B.J., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69(1): 76–86.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лица-

ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах

и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study

of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennyye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; ре-

цензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.