

ISSN 2658-4190
eISSN 2658-4204

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

2022, ТОМ 7, № 2



MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 2

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE: THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) 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 № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

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

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: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 9,5.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано в ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России.

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

Заказ 93. Дата выхода 29.07.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор **В.С. Василенко** V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный редактор Executive Editor

К. м. н., доцент **А.Б. Шаповалова** A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Д. м. н., профессор **М.В. Авдеева** M.V. Avdeeva, Prof., MD, PhD

Д. п. н., профессор **В.А. Аверин** V.A. Averin, Prof., PhD

Д. м. н., профессор **И.Н. Антонова** I.N. Antonova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Г.О. Багатурия** G.O. Bagaturija, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Prof., MD, PhD

С.Ю. Бартош-Зеленая S.Yu. Bartosh-Zelenaya

Д. м. н., ведущ. научн. сотр. MD, PhD, Leading Researcher

И.В. Вологодина I.V. Vologdina

Д. м. н., профессор **Н.Н. Гладких** I.N. Gladkikh, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **А.В. Гостимский** A.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **М.С. Григорович** M.S. Grigorovich, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Э.В. Земцовский** E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Р.К. Кантемирова** R.K. Kantemirova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **М.П. Королев** M.P. Korolev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Н.Ю. Коханенко** N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD

Д. б. н., профессор **А.В. Лысенко** A.V. Lysenko, MD, PhD (biology), Prof.

Д. м. н., профессор **В.П. Новикова** V.P. Novikova, Prof., MD, PhD

З. д. н., д. м. н., профессор **В.И. Орел** V.I. Orel, Prof., MD, PhD

Д. м. н., доцент **О.А. Осипова** O.A. Osipova, Associate Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **В.Н. Федорец** V.N. Fedorets, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Л.В. Щеглова** L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **А.Н. Шишкин** A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Е.В. Эсауленко** E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **В.В. Яковлев** V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD

2022, ТОМ 7, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Ю. П. Успенский, В. П. Новикова,
Н. В. Барышникова*
Дефицит железа и кишечная микробиота.....3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Я. Э. Булавко, Е. В. Тимофеев, К. Д. Ю. Алкак*
Нормотензивный склеродермический почечный криз: сложности диагностики и ведения (на примере клинического случая) 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В. В. Смирнов, А. Б. Шаповалова,
Е. Б. Карповская, Н. Н. Матвеева,
В. С. Иванов, С. Н. Иванов, Н. В. Худякова*
Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников.....23
- О. А. Маталыгина*
Роль кишечного эндотоксина в формировании и течении бронхиальной астмы29
- З. В. Нестеренко, Ю. А. Моисеенкова,
О. М. Ащепкова, Е. Э. Журавская,
М. С. Трухманов, Н. Саидмурадова,
Г. Сеитниязова, Б. Джумаева, Н. Худойкулов*
Опыт использования биопрепарата в лечении атопического заболевания с дерматореспираторным синдромом 38
- Е. М. Спивак, А. И. Хавкин*
Особенности структуры фундальных и пилорических желез у детей с хроническим гастритом и признаками атрофии слизистой оболочки желудка45

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- В. Н. Федорец, В. С. Василенко,
Е. И. Скоробогатова, Н. О. Гончар*
Синдром Бругада. Особенности у детей50
- В. Н. Федорец, Т. В. Найден*
Эхокардиографическая оценка правого желудочка, гемодинамическая характеристика и выявление легочной гипертензии62

ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов.....70

REVIEWS

- Yu. P. Uspenskiy, V. P. Novikova,
N. V. Baryshnikova*
Iron deficiency and gut microbiota.....3

CLINICAL CASE

- I. E. Bulavko, E. V. Timofeev, K. D. Y. Alkak*
Normotensive scleroderma renal crisis: clinical challenges in diagnosis and management (a clinical case)..... 15

ORIGINAL PAPERS

- V. V. Smirnov, A. B. Shapovalova,
E. B. Karpovskaya, N. N. Matveeva,
V. S. Ivanov, S. N. Ivanov, N. V. Khudyakova*
Topical issues of complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in athletes with polycystic ovary syndrome23
- O. A. Matalygina*
The role of intestinal endotoxin in the formation and course of bronchial asthma29
- Z. V. Nesterenko, Yu. A. Moiseenkova,
O. M. Ashchepkova, E. E. Zhuravskaya,
M. S. Trukhmanov, N. Saidmuradova,
G. Seitniyazova, B. Dzhumaeva, N. Khudoykulov*
Experience of using a biopreparat in the treatment of atopic disease with dermatorespiratory syndrome38
- E. M. Spivak, A. I. Khavkin*
Features of the structure of the fundamental and pyloric glands in children with chronic gastritis and signs of atrophy of the gastric mucosa45

CLINICAL LECTURES

- V. N. Fedorets, V. S. Vasilenko,
E. I. Skorobogatova, N. O. Gonchar*
Brugada syndrome. Peculiarities in children.....50
- V. N. Fedorets, T. V. Naiden*
Echocardiographic evaluation of the right ventricle, hemodynamic characteristic and diagnosis of pulmonary hypertension62

INFORMATION

- Rules for authors70

DOI: 10.56871/3792.2022.74.70.001
УДК 303.44+616.34-008.87-098-084-085-07+616.155.194.8

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Валерия Павловна Новикова¹,
Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2, 3}

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

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

³ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии СПбГПМУ; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; научный сотрудник Института экспериментальной медицины. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждаются актуальные вопросы взаимодействия железа в организме человека и кишечной микробиоты. Железо необходимо как для выживания, так и для размножения почти всех бактерий. Следовательно, количество железа, поступающего в кишечник, может регулировать популяцию бактерий в толстой кишке. Установлено, что при снижении уровня железа могут возникать кишечные инфекции из-за негативных влияний на состав кишечной микробиоты. Избыток железа также отрицательно сказывается на состоянии микробиоты кишки. Наблюдается уменьшение количества *Bifidobacteria*, повышение *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (например, патогенной кишечной палочки), а также повышается уровень кальпротектина в фекалиях, что свидетельствует о воспалении кишечника. Следовательно, как дефицит, так и избыток железа важны с точки зрения возможного формирования дисбиоза толстой кишки, а также возникновения и развития воспаления и повышения риска развития колоректального рака. Кроме того, микробиота толстой кишки активно участвует в процессе усвоения железа, а ее нарушения могут стать причиной формирования дефицита железа. Показано, что низкий уровень железа коррелирует с низким уровнем лактобацилл в кале. Это может объясняться тем, что молочная кислота, вырабатываемая лактобациллами, увеличивает биодоступность железа с пищей. Использование пробиотиков на основе лактобацилл может выступать в качестве клинического инструмента для оптимизации биодоступности железа. В статье представлены результаты отдельных исследований по эффективности и безопасности препаратов пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в коррекции различных железодефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; пробиотики; пребиотики; железодефицитная анемия; дефицит железа.

IRON DEFICIENCY AND GUT MICROBIOTA

© Yuri P. Uspenskiy^{1, 2}, Valeria P. Novikova¹, Natalia V. Baryshnikova^{1, 2, 3}

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Institute of Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor, Junior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems of Pediatrics of the Pediatric State Medical University; Docent of the Internal Diseases Department of Stomatology Faculty of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Scientific Employer of the Institute of Experimental Medicine. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Received: 19.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The article discusses topical issues of the interaction of iron in the human body and the intestinal microbiota. Iron is necessary for both survival and reproduction of almost all bacteria. Therefore, the amount of iron entering the intestine can regulate the population of bacteria in the colon. It has been established that with a decrease in iron levels, intestinal infections may occur due to negative effects on the composition of the intestinal microbiota. Excess iron also negatively affects the state of the gut microbiota. there is a decrease in the amount of *Bifidobacteria*, an increase in *Enterobacteriaceae* and some specific enteropathogens (for example, pathogenic *Escherichia coli*), as well as an increase in the level of calprotectin in feces, which indicates intestinal inflammation. Therefore, both iron deficiency and excess are important from the point of view of the possible formation of colon dysbiosis, as well as the occurrence and development of inflammation and an increased risk of colorectal cancer. Besides, the microbiota of the colon is actively involved in the process of iron assimilation, and its disorders can cause the formation of iron deficiency. It has been shown that low iron levels correlate with low levels of lactobacilli in feces. This may be due to the fact that lactic acid produced by lactobacilli increases the bioavailability of iron with food. The use of probiotics based on lactobacilli can act as a clinical tool to optimize the bioavailability of iron. The article presents the results of separate studies on the efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the correction of various iron deficiency conditions.

KEY WORDS: intestinal microbiota; probiotics; prebiotics; iron deficiency anemia; iron deficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа в организме человека является распространенной проблемой, с которой сталкиваются более двух миллиардов людей по всему миру [7]. От дефицита железа страдает около 40% населения развивающихся стран и около 10% жителей развитых стран [16]. Недостаток этого микроэлемента в организме приводит к нарушениям функционирования многих органов и систем, ведь железо играет универсальную роль, необходимую для белковой и ферментативной функции, а также для производства энергии, и имеет важное значение для фундаментальных биологических процессов роста и дифференцировки клеток [9, 65]. От нехватки железа в первую очередь страдают центральная нервная система, эндокринная система, сердечно-сосудистая система, развивается железодефицитная анемия разной степени тяжести, а также снижаются толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных [3, 5]. Особенно опасен дефицит железа в детском возрасте, когда идет процесс активного роста и развития [1, 6, 8].

К основным причинам дефицита железа можно отнести отсутствие в рационе продуктов, богатых железом; повышенное потребление железа организмом; неспособность организма

усваивать поступившее в организм железо по приобретенным или генетическим причинам. Литература, посвященная абсорбции железа слизистой оболочкой пищеварительного тракта, является противоречивой в обсуждении того, в какой именно форме всасывается железо: двух- или трехвалентной [27, 32, 69]. Однако во многих работах показано, что ключевую роль в его усвоении играет растворимость перорального железа в кишечнике [25], которая может быть связана с микробным пейзажем кишечника.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор литературы с поиском работ, посвященных вопросам взаимовлияния железа в организме человека и кишечной микробиоты. Поиск проводился по ключевым словам: кишечная микробиота, пробиотики, пребиотики, железодефицитная анемия, дефицит железа в российской базе данных eLibrary и intestinal microbiota, probiotics, prebiotics, iron deficiency anemia, iron deficiency в международной базе данных PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время появились работы, в которых обсуждается взаимосвязь биодоступ-

ности и всасывания железа с активностью микроорганизмов в толстой кишке, т.е. с состоянием кишечной микробиоты [70]. Только 10% пищевого железа всасывается в организме человека, а остальные 90% выводятся с калом, что влияет на баланс микробиоты [21]. В зависимости от потребления железа около 15% пищевого железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а остаток попадает в толстую кишку, где он потенциально может быть использован бактериями толстой кишки. Эти бактерии способны продуцировать высокоаффинные хелатирующие железо молекулы, называемые сидерофорами, а также рецепторы трансферрина/лактоферрина, которые позволяют бактериям собирать свободное железо в толстой кишке. Железо необходимо как для выживания, так и для размножения почти всех бактерий [71]. Следовательно, количество железа, поступающего в кишечник, может регулировать популяцию бактерий в толстой кишке [67]. Изменение гомеостаза железа макроорганизма может повлиять на «содержание железа в просвете кишечника и, следовательно, на состав кишечной микробиоты» [17]. Анализ фекалий мышей показывает, что регуляторный белок железа 2 (Irp2) и белок мутировавших генов, который появляется при таких заболеваниях, как наследственный гемохроматоз Hfe, в значительной степени участвуют в регуляции железа. Результаты испытаний показали, что по сравнению с контрольными мышами дикого типа состав микробиоты у мутантных мышей (Irp2-/- или Hfe-/-) значительно изменялся. Следовательно, метаболизм железа в организме сильно влияет на состояние кишечной микробиоты [17]. Так, установлено, что при снижении уровня железа могут возникать кишечные инфекции из-за негативных влияний на состав кишечной микробиоты [63]. Избыток железа также отрицательно сказывается на состоянии микробиоты кишки. В работе T. Jaeggi и соавт. (2015) показано, что обогащение организма железом приводило к уменьшению количества *Bifidobacteria*, повышению *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (например, патогенной кишечной палочки), а также повышало уровень кальпротектина в фекалиях, что свидетельствует о воспалении кишечника [42]. Вирулентность многих патогенов связана с уровнем железа [15]. В ряде работ показано, что как дефицит, так и избыток железа важны с точки зрения возможного формирования дисбиоза толстой кишки, а также возникновения и развития воспаления и колоректального рака [43, 46, 51]. Негатив-

ные изменения кишечной микробиоты при гемохроматозах связывают с изменением работы ферропортина, отсутствие надлежащей функции которого влияет на содержание металлов в кишечном эпителии и фекалиях, поскольку этот белок участвует в экспорте железа в кровотоки как из энтероцитов, так и из макрофагов [38]. Мутации в железорегулирующем гене SLC40A1, который кодирует ферропортин, вызывают фенотип гемохроматоза с перегрузкой железом в печени, который негативно влияет на кишечную микробиоту [13, 19]. Богатая железом среда в кишечнике способствует развитию протеобактерий. Исследования у детей показали, что избыток железа вызывает воспаление и рост патогенных бактерий [50]. Воспалительные заболевания кишечника приводят к недостаточному усвоению железа. Избыток железа из кишечной среды может создавать патобионты (потенциально патологические клетки), которые являются результатом трансформации бактерий комменсальной микробиоты [44]. Колоректальный рак может быть индуцирован этими патобионтами, которые также могут вызывать воспалительные заболевания кишечника [18]. Однако есть и другие данные. Так, в экспериментальном исследовании на крысах было установлено, что у крыс с дефицитом железа были значительно более низкие концентрации бутирата и пропионата (вырабатываемых *Roseburia* spp. / *E. rectale* group) в слепой кишке, а состав кишечной микробиоты был сильно изменен [29], тогда как большое количество дополнительного железа (50 мг Fe, 4 дня в неделю) в течение 266 дней не провоцировало развития воспаления в кишечнике, а концентрация основных микроорганизмов и короткоцепочечных жирных кислот (продуцируемых пробиотическими видами) в фекалиях оставалась неизменной [28].

Кроме того, не только содержание железа в организме может влиять на состав микробиоты кишечника, но и микробиота толстой кишки активно участвует в процессе усвоения железа [68]. У безмикробных (стерильных) мышей без микробов можно наблюдать 8–10-кратное увеличение экспрессии белка-переносчика металлов 1 (DMT 1) и DCYTB, а также двукратное снижение экспрессии ферропортина в двенадцатиперстной кишке и малое содержание железа в энтероцитах, тогда как после колонизации этих мышей кишечными бактериями накопление железа в эпителиальных клетках повышалось [23]. Исследование, проведенное с привлечением в качестве обследуемых молодых женщин в Южной Индии, показало, что низкий уровень железа

коррелировал с низким уровнем лактобацилл в кале [14]. Это может объясняться тем, что молочная кислота, вырабатываемая лактобациллами, увеличивает биодоступность железа с пищей [67]. В другом исследовании также показано, что пробиотические бактерии *Lactobacillus fermentum* увеличивают всасывание железа в желудочно-кишечном тракте. Авторы связывают это с действием п-гидроксифенилмолочной кислоты лактобацилл, которая способствует восстановлению Fe(III) до Fe(II), что необходимо для всасывания железа в желудочно-кишечном тракте. Эта кислота уменьшает содержание Fe(III) и повышает поглощение Fe(II) через каналы DMT1 энтероцитов [37]. Использование пробиотических бактерий на основе лактобацилл может выступать в качестве клинического инструмента для оптимизации биодоступности железа [36]. Более того, pH содержимого толстой кишки является фактором, определяющим всасывание железа. Например, микроорганизмы могут ферментировать галактоолигосахариды, что приводит к снижению pH в кишечнике и, таким образом, способствуют всасыванию железа на этом уровне. Следовательно, продукты, содержащие уксусную кислоту, изготовленные из пробиотиков, могут быть введены в рацион и способны улучшить усвоение железа [57].

Для восполнения дефицита железа можно использовать железосодержащие пищевые продукты или биологически активные добавки, а также в тяжелых случаях медицинские процедуры (переливание крови и/или переливание концентратов эритроцитов) [35]. Доказано, что такие продукты, как овощи, мясо и мясoproductы, являются отличным источником железа, а ферментированная версия этих продуктов улучшает усвоение железа с пищей. Однако серьезной проблемой является не источник железа, а тип получаемого железа и пути его поглощения [55]. Пероральное гемовое железо изменяет микробные популяции, вызывая дисбактериоз и, в частности, уменьшая таксоны, продуцирующие бутират, что в конечном итоге было связано со снижением в кале уровня бутирата, который обладает противовоспалительными и противораковыми свойствами. Это было подтверждено при сравнительной оценке приема перорального и парентерального железа на мышинной модели: пероральный прием железа усугублял колит с большим развитием образования аденомы на мышинной модели по сравнению с парентеральным [24]. Т. Lee и соавт. (2017) также обнаружили, что пероральное железо, получаемое пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и анемией негативно изменяет как фенотипы бактерий, так и фекальные

метаболиты по сравнению с внутривенной терапией железом: в частности, на фоне перорального приема железа имело место снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus bromi*, тогда как при парентеральном введении железа подобных изменений не наблюдалось [49]. *Faecalibacterium prausnitzii* — это представитель нормобиоты кишечника, которая обладает противовоспалительными свойствами за счет продуцирования бутирата [54, 73]. Аналогичным образом, *Ruminococcus bromi* участвует в производстве бутирата путем разложения устойчивых частиц крахмала [72]. Снижение численности этих бактерий приводит к поддержанию воспаления в кишке, а также может повышать риск развития колоректального рака [36]. Следовательно, применение внутривенных препаратов железа потенциально уменьшает негативные изменения микробиоты и воспаление, поэтому их введение может быть более полезным, чем пероральный прием железа.

Для улучшения усвоения железа, в том числе, очень важен нормальный состав микробиоты кишечника. По этой причине нужно рассмотреть возможности использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в комплексном лечении железодефицитных состояний [35, 39]. Данные об эффективности препаратов пробиотического ряда в улучшении усвоения железа противоречивы. Систематический обзор продемонстрировал, что использование *Lactobacillus plantarum* 299v помогает в профилактике железодефицитной анемии. Было обнаружено, что этот пробиотик улучшает усвоение негемового железа с пищей у взрослых европеоидов [66]. Однако G.M. Rosen и соавт. [60] при использовании *L. plantarum* 299v для лечения дефицита железа у педиатрических пациентов не наблюдали существенной разницы в отношении уровня ферритина в сыворотке крови у испытуемых, принимавших пробиотик *L. plantarum* 299v по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании, проведенном на крысах, изучалось действие пероральных мультиштаммовых пробиотиков (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 и *Lc. lactis* W58 в равных пропорциях), вводимых в низкой дозе $2,5 \times 10^9$ и высокой дозе 1×10^{10} . Результат показал, что железосвязывающая способность была выше в группе высокой дозы пробиотиков по сравнению с контрольной группой [64].

В нескольких исследованиях потребление пребиотиков и/или синбиотиков коррелирова-

ло с увеличением доступности железа, главным образом за счет превращения Fe^{3+} в Fe^{2+} , что способствовало усвоению железа энтероцитами [61]. Эксперимент на крысах Sprague Dawley показал, что прием неочищенных пребиотических галактоолигосахаридов в течение 3–4 недель может усилить всасывание Ca, Mg и Fe [52].

Для изучения влияния хелатов «пептид–железо» на кишечную флору и воспаление у мышей с железодефицитной анемией этим мышам вводили низкие, средние и высокие дозы хелатов и FeSO_4 (1,0; 2,0 и 3,0 мг Fe на килограмм массы тела соответственно) ежедневно в течение 4 недель путем внутрижелудочного введения. На фоне приема хелатов «пептид–железо» в различных дозах снижался уровень воспаления и повышалась секреция sIgA. Кроме того, инфильтрация воспалительных клеток и окислительный стресс в ткани толстой кишки были уменьшены, а проницаемость кишечника улучшена. Секвенирование гена 16S рДНК показало, что изучаемые хелаты увеличивают микробное разнообразие толстой кишки, восстанавливают соотношение *Firmicutes/Bacteroides*. На фоне же приема традиционной добавки железа FeSO_4 патогенные бактерии (например, *Helicobacter* и *Erysipelatoclostridium*) увеличиваются, а полезные бактерии (например, *Bifidobacterium* и *Blautia*) уменьшаются [2, 20].

Интересны результаты исследования, в котором комплекс пектина и железа использовался в качестве матрицы для доставки *L. plantarum* CIDCA 83114. Ученые исследовали биофизическую стабильность железо-пектиновых наночастиц и проанализировали их действие. Результаты показали, что железо не токсично для пробиотических клеток и не влияет на жизнеспособность бактерий, что говорит об эффективности как для доставки железа, так и для стабилизации бактерий. Это может быть использовано в качестве альтернативного решения для преодоления дефицита железа [34]. Изучается эффективность инновационной рецептуры из наночастиц оксида железа, пектина и молочнокислых бактерий, в которой три компонента в совокупности могут обеспечить безопасное поступление растворимого железа в кишечник [34].

Еще одно исследование было направлено на синтез производных органических соединений из полисахаридов, готовых связывать железо. Был получен комплекс инулин-янтарный ангидрид-цистеин-хлорид железа, обладающий хорошей способностью к биологическому разложению в присутствии инулиназы и высокими свойствами адгезии к слизистой оболочке. Результаты показали, что применение таких

комплексов при пероральном лечении железодефицитной анемии или в качестве добавки к обогащенным железом пищевым продуктам в перспективе может быть использовано [58].

В работе с участием детей младшего школьного возраста (9–12 лет) было показано, что лечение синбиотиками может улучшить усвоение железа организмом. Обследуемые были разделены на две группы: те, кто потреблял добавку железа в виде сиропа (давали два раза в неделю), и те, кто потреблял синбиотическую смесь — *Lactobacillus plantarum* Dad 13 и фруктоолигосахарид на молоке (шесть раз в неделю) в течение 3 месяцев. В основном не было выявлено существенных различий в уровне железа и состоянии микробиоты кишечника у детей разных групп. Тем не менее большее присутствие кишечной палочки наблюдались среди тех, кто пил только сироп с добавкой железа, а в кале тех, кто употреблял синбиотическую смесь, было обнаружено большее количество бифидобактерий [39].

В другом исследовании изучалось влияние приема синбиотиков на усвоение железа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, поскольку многие метаболические осложнения связаны с изменениями минералов в сыворотке крови. Было показано, что прием синбиотиков оказывал положительное влияние как на пациентов, не страдающих диабетом, так и на пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, демонстрируя значительные изменения в отношении абсорбции сывороточного железа [12].

Ранее мы также упоминали, что прием перорального железа может быть опасен с точки зрения развития нарушений кишечной микробиоты и воспаления, так как увеличение количества железа в толстой кишке уменьшает содержание полезных кишечных бактерий (например, бифидобактерий и лактобактерий) и увеличивает количество энтеробактерий, включая энтеропатогенную кишечную палочку. Следовательно, использование комбинации пероральных препаратов железа и препаратов пробиотического ряда будет способствовать уменьшению этих негативных эффектов [4, 56].

Результаты отдельных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препаратов пробиотического ряда в коррекции железодефицитных состояний, представлены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что как дефицит железа в организме, так и избыток железа

Таблица 1

Потребление пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков при различных типах дефицита железа и их влияние на уровень железа в организме

Тип железодефицитного состояния	Пробиотический штамм / тип пребиотика	Результаты
Пробиотики		
Снижение абсорбции железа	<i>Lactobacillus plantarum</i> (FS2)	↑ биодоступности железа на 128–372% [10]
Низкая биодоступность железа	<i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>B. longum</i>	↑ абсорбции железа [57]
Железодефицитная анемия (ЖДА)	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа [11]
ЖДА	<i>Streptococcus thermophilus</i>	↑ поглощения и утилизации железа (улучшение уровня гемоглобина в крови, сывороточного железа, общей способности связывать железо, ферритина) [30]
ЖДА	<i>L. fermentum</i>	Пробиотик проникает в энтероцит, доставляя наночастицы и обеспечивая адекватный уровень железа [33]
ЖДА	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа [40]
ЖДА	<i>L. acidophilus</i>	↑ значительное образование ферритина в сыворотке крови животных. ↑ абсорбции железа [45]
ЖДА	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ уровня железа в крови при совместном приеме с железом и витамином С [47]
ЖДА	<i>Lactobacillus plantarum</i> Dad 13	Не получено разницы в уровне железа и профиле кишечной микробиоты [39]
Нарушения обмена железа, связанные с ожирением	Пробиотическая смесь (<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 и <i>Lc. lactis</i> W58)	Применение пробиотических добавок может влиять на метаболизм железа у пациенток с ожирением в постменопаузе; необходимы дальнейшие исследования [52]
Анемия при обильных менструациях	<i>L. plantarum</i> 299v	↑ абсорбции железа при совместном приеме с железом [41]
Пребиотики		
ЖДА	Галактоолигосахариды и инулин	Улучшение иммунной функции у женщин с дефицитом железа [59]
ЖДА	Фрукто- и галактоолигосахариды	Улучшение биодоступности железа [22]
ЖДА	Инулин	↑ биодоступности сульфата железа. ↓ биодоступности кальция [26]
ЖДА	Галактоолигосахариды	↑ абсорбции железа [48]
ЖДА	Инулин и олигофруктоза	↑ экспрессии белка — переносчика двухвалентных металлов в слепой кишке. ↓ экспрессии белка ферропортина в двенадцатиперстной кишке. Помогает регулировать всасывание железа в кишечнике [53]
Анемия при целиакии	Инулин, обогащенный олигофруктозой	Снижение концентрации гепсидина в сыворотке крови. ↑ поглощения железа [31]
Синбиотики		
ЖДА	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 и олигосахариды	↓ риска развития анемии и дефицита железа [62]
ЖДА	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , галактоолигосахариды	↑ абсорбции железа [35]

в кишечнике при проведении терапии железодефицитных состояний, отрицательно влияют на кишечную микробиоту. Кроме того, представители нормофлоры толстой кишки способствуют повышению усвоения железа в организме. Следовательно, использование препаратов для коррекции нарушений микробного баланса толстой кишки в комплексной терапии данной категории пациентов будет способствовать не только восстановлению микробиоты и уменьшению кишечного воспаления, но и открывает новые возможности для лечения дефицита железа, одного из наиболее распространенных нарушений питания в мире. Существует ряд научных работ, демонстрирующих эффективность препаратов пробиотического ряда в терапии данной патологии. Однако необходимы дальнейшие обширные исследования, чтобы подтвердить положительное действие пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в коррекции дефицита железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013; 2: 20–5.
2. Гурова М.М. Железодефицитная анемия у детей, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией. Вопросы детской диетологии. 2016; 14 (2): 75–6.
3. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Колобова О.Л. и др. Железодефицитная анемия у детей первого года жизни: поиск формулы успеха амбулаторного ведения пациентов. Педиатр. 2016; 7(3): 11–6. DOI: 10.17816/PED7311-16.
4. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
5. Надей Е.В., Нечаева Г.И. Дефицит железа. Группы риска в общей клинической практике. Лечащий врач. 2014 [электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2014/07/15436004/> (дата обращения 17.05.2022).
6. Новикова В.П., Воронцова Л.В. и др. Влияние нутриентов на мозг и когнитивные функции. В книге: Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015: 216–65.
7. Орел В.И., Балашов А.Л. Железодефицитная анемия как медико-социальная проблема. В книге: Социальная педиатрия — проблемы, поиски, решения. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию со дня рождения профессора Н.Г. Веселова. 2000: 75–6.
8. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. СПб.: Питер; 2001.
9. Саргсян А.М., Осипова А.В. Роль железа в организме человека. Железодефицитная анемия. Forcipe. 2021; 4(S1): 509.
10. Adeyanju A.A., Kruger J., Taylor J.R., Duodu K.G. Effects of different souring methods on the protein quality and iron and zinc bioaccessibilities of non-alcoholic beverages from sorghum and amaranth. Int. J. Food Sci. Technol. 2019; 54: 798–809. DOI: 10.1111/ijfs.13998.
11. Adiki S.K., Perla C.K., Saha G. et al. Enhancement in Iron Absorption on Intake of Chemometrically Optimized Ratio of Probiotic Strain *Lactobacillus plantarum* 299v with Iron Supplement Pearl Millet. Biol. Trace Elem. Res. 2019; 190: 150–6. DOI: 10.1007/s12011-018-1541-5.
12. Asemi Z., Aarabi M.H., Hajijafari M. et al. Effects of synbiotic food consumption on serum minerals, liver enzymes, and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Int. J. Prev. Med. 2017; 8: 43. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_257_16.
13. Aslam M.F., Frazer D.M., Faria N. et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. FASEB J. 2014; 28(8): 3671–8. DOI: 10.1096/fj.14-251520.
14. Balamurugan R., Mary R.R., Chittaranjan S. et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. Brit. J. Nutr. 2010; 104: 931–4. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
15. Beasley F.C., Marolda C.L., Cheung J. et al. *Staphylococcus aureus* transporters Hts, Sir, and Sst capture iron liberated from human transferrin by Staphyloferrin A, Staphyloferrin B, and catecholamine stress hormones, respectively, and contribute to virulence. Infect. Immun. 2011; 79: 2345. DOI: 10.1128/IAI.00117-11.
16. Boccio J.R., Iyengar V. Iron deficiency: Causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. Biol. Trace Elem. Res. 2003; 94: 1–32. DOI: 10.1385/BTER:94:1:1.
17. Buhnik-Rosenblau K., Moshe-Belizowski S., Danin-Poleg Y., Meyron-Holtz E.G. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. BioMetals. 2012; 25: 883–92. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
18. Buret A.G., Motta J.-P., Allain T., Ferraz J., Wallace J.L. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: A role for iron? J. Biomed. Sci. 2019; 26: 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.
19. Carvalho L., Brait D., Vaz M. et al. Partially Hydrolyzed Guar Gum Increases Ferroportin Expression in the Colon of Anemic Growing Rats. Nutrients. 2017; 9: 228. DOI: 10.3390/nu9030228.
20. Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N. et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. Food Funct. 2021; 12(21): 10887–902. DOI: 10.1039/d1fo01802g.

21. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834a4cd1.
22. Christides T., Ganis J.C., Sharp P.A. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57: 669–78. DOI: 10.1007/s00394-016-1353-3.
23. Collins J.F., Flores S.R., Wang X., Anderson G.J. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport; 2018: 1451–83.
24. Constante M., Frago G., Calvé A. et al. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01809.
25. Cremonesi P., Acebron A., Raja K.B., Simpson R.J. Iron absorption: Biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91: 97–102. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.910301.x.
26. Dabour N., Dyab N., Kheadr E. Iron fortification of reduced-fat bioyoghurt containing either short-or long-chain inulin. *Int. J. Dairy Technol.* 2019; 72: 229–39. DOI: 10.1111/1471-0307.12575.
27. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittel-Forschung.* 1987; 37: 107–12.
28. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N. et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: A randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Brit. J. Nutr.* 2014; 112: 547–56. DOI: 10.1017/S0007114514001160.
29. Dostal A., Chassard C., Hilty F.M. et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J. Nutr.* 2012; 142: 271–7. DOI: 10.3945/jn.111.148643.
30. El-Azeem A.S.A., Hegazy A.M., Badawy I. et al. Effectiveness of Functional Wheat-Fermented Milk Beverage against Tannic Acid Induced Anemia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7: 2622.
31. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrt E. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial to evaluate the effect of supplementation with prebiotic Synergy 1 on iron homeostasis in children and adolescents with celiac disease treated with a gluten-free diet. *Nutrients.* 2018; 10: 1818. DOI: 10.3390/nu10111818.
32. Forth W., Rummel W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 1973; 53: 724–92. DOI: 10.1152/physrev.1973.53.3.724.
33. Garcés V., Rodríguez-Nogales A., González A. et al. Bacteria-carried iron oxide nanoparticles for treatment of anemia. *Bioconj. Chem.* 2018; 29: 1785–91. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
34. Ghibardo F., Gerbino E., Copello G.J. et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2019; 180: 193–201. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.049.
35. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–16. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
36. Golonka R.M., Xiao X., Abokor A.A. et al. Altered Nutrient Status Reprograms Host Inflammation and Metabolic Health Via Gut Microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 80: 108360. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108360.
37. González A., Gálvez N., Martín J. et al. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017; 228: 374–80. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28317737.
38. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 307: G397–G409. DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2013.
39. Helmyati S., Rahayu E.S., Kandarina B.J.I., Juffrie M. No Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2020; 16: 220–7.
40. Hoppe M., Önning G., Berggren A., Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Brit. J. Nutr.* 2015; 114: 1195–1202. DOI: 10.1017/S000711451500241X.
41. Hoppe M., Önning G., Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females — Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS ONE.* 2017; 12:e0189141. DOI: 10.1371/journal.pone.0189141.
42. Jaeggi T., Kortman G.A.M., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015; 64: 731. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
43. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S. et al. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11: 101–9.
44. Kalipatnapu S., Kuppuswamy S., Venugopal G. et al. Fecal total iron concentration is inversely associated with fecal *Lactobacillus* in preschool children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1475–9. DOI: 10.1111/jgh.13725.
45. Khodaii Z., Zadeh M.N., Kamali J., Natanzi M.M. Enhanced iron absorption from lactic acid fermented bread

- (an in vivo/ex vivo study) *Gene Rep.* 2019; 15: 100389. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100389.
46. Kim S.R., Kim K., Lee S.A. et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose — Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 826. DOI: 10.3390/nu11040826.
 47. Korčok D.J., Tršić-Milanović N., Ivanović N., Đorđević B. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem. Pharm. Bull.* 2018; 66: 347–52. DOI: 10.1248/cpb.c17-00634.
 48. Laparra J.M., Díez-Municio M., Herrero M., Moreno F.J. Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food Funct.* 2014; 5: 2430–7. DOI: 10.1039/C4FO00504J.
 49. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral Versus Intravenous Iron Replacement Therapy Distinctly Alters the Gut Microbiota and Metabolome in Patients with IBD. *Gut.* 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
 50. Liu B.D., Pan X.H., Liu Z.H. et al. Fecal microbiota as a noninvasive biomarker to predict the tissue iron accumulation in intestine epithelial cells and liver. *FASEB J.* 2020; 34: 3006–20. DOI: 10.1096/fj.201901635RR.
 51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344.
 52. Maawia K., Iqbal S., Qamar T.R. et al. Production of impure prebiotic galacto-oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. *Pharma Nutr.* 2016; 4: 154–60. DOI: 10.1016/j.phanu.2016.10.003.
 53. Marciano R., Santamarina A.B., de Santana A.A. et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Brit. J. Nutr.* 2015; 113: 901–8. DOI: 10.1017/S0007114514004334.
 54. Martín R., Miquel S., Benevides L. et al. Functional Characterization of Novel Faecalibacterium Prausnitzii Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the use of F. Prausnitzii as a Next-Generation Probiotic. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226.
 55. Miller J.L. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866. DOI: 10.1101/cshperspect.a011866.
 56. Paganini D., Zimmermann M.B. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6): 1688S–93S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156067.
 57. Perez-Conesa D., Lopez G., Ros G. Effect of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on iron bioavailability in rats. *Food Sci. Technol. Int.* 2007; 13: 69–77. DOI: 10.1177/1082013207075465.
 58. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G. et al. Inulin — iron complexes: A potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–76. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.05.006.
 59. Rizwan Ahmad A.M., Ahmed W., Iqbal S. et al. Iron and prebiotic fortified flour improves the immune function of iron deficient women of childbearing age. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2020; 33: 253–61.
 60. Rosen G.M., Morrisette S., Larson A. et al. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. *J. Pediatr.* 2019; 207: 192–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.026.
 61. Rusu I.G., Suharoschi R., Vodnar D.C. et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients.* 2020; 12(7): 1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
 62. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Effects of Bifidobacterium lactis HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 341–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98e45.
 63. Simonyté Sjödin K., Domellöf M., Lagerqvist C. et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: A randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68: 2095–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316988.
 64. Skrypnik K., Bogdanski P., Schmidt M., Suliburska J. The Effect of Multispecies Probiotic Supplementation on Iron Status in Rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192: 234–43. DOI: 10.1007/s12011-019-1658-1.
 65. Sornjai W., Nguyen Van Long F., Pion N. et al. Iron and Hecpudin Mediate Human Colorectal Cancer Cell Growth. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 319: 109021. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109021.
 66. Vonderheid S.C., Tussing-Humphreys L., Park C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients.* 2019; 11: 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
 67. Weinberg E.D. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(7): 600–5. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
 68. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C. et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: 10.1007/s10620-020-06112-w.
 69. Wollenberg P., Rummel W. Dependence of intestinal iron absorption on the valency state of iron. *N-S Arch. Pharmacol.* 1987; 336: 578–82. DOI: 10.1007/BF00169317.
 70. Xi R., Wang R., Wang Y. et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health.* 2019; 19: 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6.
 71. Yilmaz B., Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 98. DOI: 10.3390/ph11040098.

72. Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Ruminococcus Bromii is a Keystone Species for the Degradation of Resistant Starch in the Human Colon. ISME J. 2012; 6: 1535–43. DOI: 10.1038/ismej.2012.4.
73. Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. Faecalibacterium Prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. Inflamm. Bowel Dis. 2018; 24: 1926–40. DOI: 10.1093/ibd/izy182.

REFERENCES

1. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Gabrusskaya T.V. Deficit zheleza i ego otricatel'noe vliyanie na razvitiye detej rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noj korrektsii deficita zheleza [Iron deficiency and its negative impact on the development of young children. Dietary possibilities of postnatal correction of iron deficiency]. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. 2013; 2: 20–5. (in Russian).
2. Gurova M.M. Zhelezodeficitnaya anemiya u detej, associrovannaya s Helikobakternoj infekciej [Iron deficiency anemia in children associated with Helicobacter pylori infection]. Voprosy detskoj dietologii. 2016; 14(2): 75–6. (in Russian).
3. Zhukova L.Yu., Harchev A.V., Kolobova O.L. i dr. Zhelezodeficitnaya anemiya u detej pervogo goda zhizni: poisk formuly uspekha ambulatornogo vedeniya pacientov [Iron deficiency anemia in children of the first year of life: the search for a formula for the success of outpatient management of patients]. Pediatr. 2016; 7(3): 11–6. DOI: 10.17816/PED7311-16. (in Russian).
4. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
5. Nadej E.V., Nechaeva G.I. Deficit zheleza. Gruppy riska v obshchej klinicheskoy praktike [Iron deficiency. Risk groups in general clinical practice]. Lechashchij vrach, 2014 [elektronnyj resurs]. URL: <https://www.lvrach.ru/2014/07/15436004/> (data obrashcheniya 17.05.2022). (in Russian).
6. Novikova V.P., Voroncova L.V. i dr. Vliyanie nutrientov na mozg i kognitivnye funktsii [Influence of nutrients on the brain and cognitive functions]. V knige: Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detej. Sankt-Peterburg; 2015: 216–65. (in Russian).
7. Orel V.I., Balashov A.L. Zhelezodeficitnaya anemiya kak mediko-social'naya problema [Iron deficiency anemia as a medical and social problem]. V knige: Social'naya pediatriya — problemy, poiski, resheniya Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj 60-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.G. Veselova. 2000: 75–6. (in Russian).
8. Papayan A.V., Zhukova L.Yu. Anemii u detej [Anemia in children]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2001. (in Russian).
9. Sargsyan A. M., Osipova A. V. Rol' zheleza v organizme cheloveka. Zhelezodeficitnaya anemiya [The role of iron in the human body. Iron deficiency anemia]. Forcipe. 2021; 4(S1): 509. (in Russian).
10. Adeyanju A.A., Kruger J., Taylor J.R., Duodu K.G. Effects of different souring methods on the protein quality and iron and zinc bioaccessibilities of non-alcoholic beverages from sorghum and amaranth. Int. J. Food Sci. Technol. 2019; 54: 798–809. DOI: 10.1111/ijfs.13998.
11. Adiki S.K., Perla C.K., Saha G. et al. Enhancement in Iron Absorption on Intake of Chemometrically Optimized Ratio of Probiotic Strain Lactobacillus plantarum 299v with Iron Supplement Pearl Millet. Biol. Trace Elem. Res. 2019; 190: 150–6. DOI: 10.1007/s12011-018-1541-5.
12. Asemi Z., Aarabi M.H., Hajjafari M. et al. Effects of synbiotic food consumption on serum minerals, liver enzymes, and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Int. J. Prev. Med. 2017; 8: 43. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_257_16.
13. Aslam M.F., Frazer D.M., Faria N. et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. FASEB J. 2014; 28(8): 3671–8. DOI: 10.1096/fj.14-251520.
14. Balamurugan R., Mary R.R., Chittaranjan S. et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. Brit. J. Nutr. 2010; 104: 931–4. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
15. Beasley F.C., Marolda C.L., Cheung J. et al. Staphylococcus aureus transporters Hts, Sir, and Sst capture iron liberated from human transferrin by Staphyloferrin A, Staphyloferrin B, and catecholamine stress hormones, respectively, and contribute to virulence. Infect. Immun. 2011; 79: 2345. DOI: 10.1128/IAI.00117-11.
16. Boccio J.R., Iyengar V. Iron deficiency: Causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. Biol. Trace Elem. Res. 2003; 94: 1–32. DOI: 10.1385/BTER:94:1:1.
17. Buhnik-Rosenblau K., Moshe-Belizowski S., Danin-Poleg Y., Meyron-Holtz E.G. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. BioMetals. 2012; 25: 883–92. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
18. Buret A.G., Motta J.-P., Allain T., Ferraz J., Wallace J.L. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: A role for iron? J. Biomed. Sci. 2019; 26: 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.
19. Carvalho L., Brait D., Vaz M. et al. Partially Hydrolyzed Guar Gum Increases Ferroportin Expression in the Colon of Anemic Growing Rats. Nutrients. 2017; 9: 228. DOI: 10.3390/nu9030228.
20. Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N. et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. Food Funct. 2021; 12(21): 10887–902. DOI: 10.1039/d1fo01802g.

21. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834a4cd1.
22. Christides T., Ganis J.C., Sharp P.A. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57: 669–78. DOI: 10.1007/s00394-016-1353-3.
23. Collins J.F., Flores S.R., Wang X., Anderson G.J. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport; 2018: 1451–83.
24. Constante M., Frago G., Calvé A. et al. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01809.
25. Cremonesi P., Acebron A., Raja K.B., Simpson R.J. Iron absorption: Biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91: 97–102. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.910301.x.
26. Dabour N., Dyab N., Kheadr E. Iron fortification of reduced-fat bioyoghurt containing either short- or long-chain inulin. *Int. J. Dairy Technol.* 2019; 72: 229–39. DOI: 10.1111/1471-0307.12575.
27. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittel-Forschung.* 1987; 37: 107–12.
28. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N. et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: A randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Brit. J. Nutr.* 2014; 112: 547–56. DOI: 10.1017/S0007114514001160.
29. Dostal A., Chassard C., Hilty F.M. et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J. Nutr.* 2012; 142: 271–7. DOI: 10.3945/jn.111.148643.
30. El-Azeem A.S.A., Hegazy A.M., Badawy I. et al. Effectiveness of Functional Wheat-Fermented Milk Beverage against Tannic Acid Induced Anemia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7: 2622.
31. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrt A. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial to evaluate the effect of supplementation with prebiotic Synergy 1 on iron homeostasis in children and adolescents with celiac disease treated with a gluten-free diet. *Nutrients.* 2018; 10: 1818. DOI: 10.3390/nu10111818.
32. Forth W., Rummel W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 1973; 53: 724–92. DOI: 10.1152/physrev.1973.53.3.724.
33. Garcés V., Rodríguez-Nogales A., González A. et al. Bacteria-carried iron oxide nanoparticles for treatment of anemia. *Bioconj. Chem.* 2018; 29: 1785–91. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
34. Ghibaud F., Gerbino E., Copello G.J. et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2019; 180: 193–201. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.049.
35. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–16. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
36. Golonka R.M., Xiao X., Abokor A.A. et al. Altered Nutrient Status Reprograms Host Inflammation and Metabolic Health Via Gut Microbiota. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 80: 108360. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108360.
37. González A., Gálvez N., Martín J. et al. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017; 228: 374–80. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28317737.
38. Gulec S., Anderson G.J., Collins J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 307: G397–G409. DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2013.
39. Helmyati S., Rahayu E.S., Kandarina B.J.I., Juffrie M. No Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2020; 16: 220–7.
40. Hoppe M., Önning G., Berggren A., Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Brit. J. Nutr.* 2015; 114: 1195–1202. DOI: 10.1017/S000711451500241X.
41. Hoppe M., Önning G., Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females — Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS ONE.* 2017; 12:e0189141. DOI: 10.1371/journal.pone.0189141.
42. Jaeggi T., Kortman G.A.M., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015; 64: 731. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
43. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S. et al. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11: 101–9.
44. Kalipatnapu S., Kuppuswamy S., Venugopal G. et al. Fecal total iron concentration is inversely associated with fecal *Lactobacillus* in preschool children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1475–9. DOI: 10.1111/jgh.13725.
45. Khodaii Z., Zadeh M.N., Kamali J., Natanzi M.M. Enhanced iron absorption from lactic acid fermented bread (an in vivo/ex vivo study) *Gene Rep.* 2019; 15: 100389. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100389.
46. Kim S.R., Kim K., Lee S.A. et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose — Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 826. DOI: 10.3390/nu11040826.

47. Korčok D.J., Tršič-Milanoviće N., Ivanović N., Đorđević B. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem. Pharm. Bull.* 2018; 66: 347–52. DOI: 10.1248/cpb.c17-00634.
48. Laparra J.M., Díez-Municio M., Herrero M., Moreno F.J. Structural differences of prebiotic oligosaccharides influence their capability to enhance iron absorption in deficient rats. *Food Funct.* 2014; 5: 2430–7. DOI: 10.1039/C4FO00504J.
49. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral Versus Intravenous Iron Replacement Therapy Distinctly Alters the Gut Microbiota and Metabolome in Patients with IBD. *Gut.* 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
50. Liu B.D., Pan X.H., Liu Z.H. et al. Fecal microbiota as a noninvasive biomarker to predict the tissue iron accumulation in intestine epithelial cells and liver. *FASEB J.* 2020; 34: 3006–20. DOI: 10.1096/fj.201901635RR.
51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344.
52. Maawia K., Iqbal S., Qamar T.R. et al. Production of impure prebiotic galacto-oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. *Pharma Nutr.* 2016; 4: 154–60. DOI: 10.1016/j.phanu.2016.10.003.
53. Marciano R., Santamarina A.B., de Santana A.A. et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Brit. J. Nutr.* 2015; 113: 901–8. DOI: 10.1017/S0007114514004334.
54. Martín R., Miquel S., Benevides L. et al. Functional Characterization of Novel Faecalibacterium Prausnitzii Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the use of F. Prausnitzii as a Next-Generation Probiotic. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226.
55. Miller J.L. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866. DOI: 10.1101/cshperspect.a011866.
56. Paganini D., Zimmermann M.B. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6): 1688S–93S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156067.
57. Perez-Conesa D., Lopez G., Ros G. Effect of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on iron bioavailability in rats. *Food Sci. Technol. Int.* 2007; 13: 69–77. DOI: 10.1177/1082013207075465.
58. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G. et al. Inulin — iron complexes: A potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–76. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.05.006.
59. Rizwan Ahmad A.M., Ahmed W., Iqbal S. et al. Iron and prebiotic fortified flour improves the immune function of iron deficient women of childbearing age. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2020; 33: 253–61.
60. Rosen G.M., Morrisette S., Larson A. et al. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. *J. Pediatr.* 2019; 207: 192–7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.026.
61. Rusu I.G., Suharoschi R., Vodnar D.C. et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients.* 2020; 12(7): 1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
62. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Effects of Bifidobacterium lactis HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 341–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98e45.
63. Simonyté Sjödin K., Domellöf M., Lagerqvist C. et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: A randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68: 2095–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316988.
64. Skrypnik K., Bogdanski P., Schmidt M., Suliburska J. The Effect of Multispecies Probiotic Supplementation on Iron Status in Rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192: 234–43. DOI: 10.1007/s12011-019-1658-1.
65. Sornjai W., Nguyen Van Long F., Pion N. et al. Iron and Hecidin Mediate Human Colorectal Cancer Cell Growth. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 319: 109021. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109021.
66. Vonderheid S.C., Tussing-Humphreys L., Park C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients.* 2019; 11: 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
67. Weinberg E.D. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(7): 600–5. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
68. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C. et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: 10.1007/s10620-020-06112-w.
69. Wollenberg P., Rummel W. Dependence of intestinal iron absorption on the valency state of iron. *N-S Arch. Pharmacol.* 1987; 336: 578–82. DOI: 10.1007/BF00169317.
70. Xi R., Wang R., Wang Y. et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health.* 2019; 19: 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6.
71. Yilmaz B., Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 98. DOI: 10.3390/ph11040098.
72. Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Ruminococcus Bromii is a Keystone Species for the Degradation of Resistant Starch in the Human Colon. *ISME J.* 2012; 6: 1535–43. DOI: 10.1038/ismej.2012.4.
73. Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. Faecalibacterium Prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 1926–40. DOI: 10.1093/ibd/izy182.

DOI: 10.56871/4512.2022.32.95.002

УДК 616.24-004+616.61-008.64-07-08+614.8.027.1+615.2

НОРМОТЕНЗИВНЫЙ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКИЙ ПОЧЕЧНЫЙ КРИЗ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

© Яна Эдуардовна Булавко, Евгений Владимирович Тимофеев,
Камаль Джасер Юнус Алкак

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

Контактная информация: Яна Эдуардовна Булавко — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: yana.bulavko@mail.ru

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Одним из высоклетальных осложнений системной склеродермии (ССД) является склеродермический почечный криз (СПК). Классические проявления данного состояния включают в себя внезапное злокачественное повышение артериального давления (АД) и прогрессирующую почечную недостаточность на фоне аутоиммунного поражения эндотелия сосудов почек. Особым случаем острого поражения почек при ССД является нормотензивный склеродермический почечный криз (НСПК), частота возникновения которого не превышает 20% от всех случаев СПК. Однако при несвоевременной диагностике НСПК имеет крайне неблагоприятный прогноз (летальность более 60%, высокая потребность больных в хроническом гемодиализе и трансплантации почки). Несмотря на прогрессирующую почечную недостаточность, АД остается в пределах нормы, что затрудняет своевременную диагностику данного осложнения. Известно, что одним из предрасполагающих факторов развития НСПК является длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов. Для коррекции этого состояния используют стратегии лечения, разработанные для классического СПК. Поддержание оптимального АД, назначение нефропротективных препаратов, заместительная почечная терапия в случае необходимости. В статье представлен клинический случай острого поражения почек у больной, страдающей ССД с поражением легких и печени, на фоне терапии глюкокортикостероидами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная склеродермия; факторы риска; нормотензивный склеродермический почечный криз; глюкокортикостероиды; легочная гипертензия.

NORMOTENSIVE SCLERODERMA RENAL CRISIS: CLINICAL CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT (A CLINICAL CASE)

© Iana E. Bulavko, Eugene V. Timofeev, Kamal D. Y. Alkak

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

Contact information: Iana E. Bulavko — Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.
E-mail: yana.bulavko@mail.ru

Received: 19.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. One of the highly lethal complications of systemic sclerosis (SSc) is a scleroderma renal crisis (SRC). The classic manifestations of this condition include a sudden malignant increase in blood pressure (BP) and progressive renal failure along with autoimmune damage of the renal vascular endothelium. A special case of acute kidney injury in SSc is normotensive scleroderma renal crisis (NSRC). The frequency of this complication does not exceed 20% of all cases of SKC with a limited form of SSc, but NSRC has an extremely poor prognosis (mortality rate of more than 60%, the increasing need for patients in chronic hemodialysis, kidney transplantation). Despite progressive renal failure, BP remains within the normal range, which makes it difficult to diagnose this complication in due time. It is known that one of the risk factors for the development of NSRC is long-term use of high doses of glucocorticosteroids. To correct this condition, treatment strategies developed for classical SRC are used. maintaining optimal blood pressure, prescribing nephroprotective drugs. Renal replacement therapy if necessary. The article presents a clinical case of acute kidney injury in a patient suffering from SSc with lung and liver damage during glucocorticosteroid therapy.

KEY WORDS: systemic sclerosis; risk factors; normotensive scleroderma renal crisis; glucocorticosteroids; pulmonary hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Склеродермический почечный криз (СПК) представляет собой жизнеугрожающее осложнение системной склеродермии (ССД) с уровнем летальности, достигающим 50%. Наиболее типичные проявления данного осложнения включают в себя внезапное злокачественное повышение артериального давления (АД) и прогрессирующую почечную недостаточность на фоне аутоиммунного поражения эндотелия сосудов почек [5, 7, 9–11]. Патогенетические механизмы СПК в настоящее время раскрыты не до конца. Известно, что основная роль отводится аутоиммунному механизму. Повреждение эндотелия аутоантителами приводит к истончению и замещению капилляров клубочков соединительнотканными компонентами. Изменение сосудистой стенки ведет к усиленной агрегации тромбоцитов, образованию микротромбов (тромботическая микроангиопатия) и ишемии ткани. Помимо структурных изменений отмечается периодический вазоспазм (почечный синдром Рейно), который усугубляет гипоперфузию, способствует высвобождению ренина и гиперплазии юктагломерулярного аппарата. Высокие концентрации ренина в крови приводят к усилению спазма почечных артерий и к еще большей ишемизации [3, 8, 19]. Среди факторов, повышающих риск развития СПК, наиболее часто выделяют женский пол, наличие антител к РНК-полимеразе III (anti-RNAP III), снижение диффузной способности легких менее 75%, предшествующую артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе; протеинурию ≥ 300 мг/сут или ≥ 200 мг/л, длительный прием глюкокортикостероидов в больших дозах (> 15 мг/сут), тяжелое прогрессирующее склеродермическое поражение кожи, молодой

возраст дебюта ССД (от 30 до 50 лет), первые признаки поражения почек через 3–5 лет с момента дебюта ССД, носительство генов HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304, полиморфизм гена АПФ [16].

Диагноз ставится на основании критериев, предложенных группой экспертов Консорциума по клиническим исследованиям СПК при склеродермии (2019) [11]. Обязательным критерием СПК является злокачественное, возможно впервые возникшее, повышение АД. При этом систолическое АД должно превышать 140 мм рт.ст. и/или диастолическое — 90 мм рт.ст. Увеличение систолического АД на 30 мм рт.ст. и более и/или диастолического АД на 20 мм рт.ст. и более также является диагностически значимым.

Среди дополнительных критериев достаточно как минимум одного:

- Острое почечное повреждение (ОПП) верифицируется при повышении сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза от нормальных значений в течение предшествующих 7 дней либо снижение темпов диуреза менее 0,5 мл/кг в час в течение 6 часов.
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) диагностируется при следующих признаках: появление ранее отсутствующей или ухудшение имеющейся анемии при исключении любых других причин, появление в периферической крови шистоцитов или других фрагментов эритроцитов, лабораторно подтвержденный гемолиз (повышение в крови лактатдегидрогеназы и/или ретикулоцитоз и/или снижение уровня гаптоглобина вплоть до полного его исчезновения), отрицательный прямой антиглобулиновый тест.

- Тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Поражение других органов (гипертоническая энцефалопатия и ретинопатия, острая сердечная недостаточность, перикардит).
- Гистологические характеристики поражения почек на фоне ССД, включающие: фибриновые тромбы, эндотелиальный отек преимущественно в мелких почечных артериях, ишемические изменения базальной мембраны клубочков в виде гломерулосклероза, гиперплазия юкстагломерулярного аппарата, расслоение сосудистой стенки по типу «луковой кожицы».

Особым случаем острого поражения почек при ССД является нормотензивный склеродермический почечный криз (НСПК), проявляющийся в виде внезапно возникшей прогрессирующей почечной недостаточности, но без развития АГ. Среди больных, у которых диагностирован СПК согласно описанным выше критериям, встречаемость НСПК варьирует в пределах 10–20% всех случаев СПК [7, 10]. НСПК ассоциирован с высокой летальностью (более 60%) и крайне неблагоприятным нефрологическим прогнозом в виде потребности в хроническом гемодиализе и/или трансплантации почек [10, 12]. Современные представления о механизмах развития склеродермической нефропатии и факторах риска СПК подробнее изложены в нашем обзоре [3]. Отмечено, что возникновению этого состояния чаще подвержены лица, имеющие антитела к топоизомеразе I (anti-Topo I), страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по поводу которых принимают препараты с антигипертензивным эффектом, а также длительно принимающие глюкокортикостероиды [1, 10, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере клинического случая продемонстрировать трудности диагностики и курации острого поражения почек при ССД на фоне терапии глюкокортикостероидами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Н., 73 года, длительно страдающая ССД, поступила в стационар в экстренном порядке с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, увеличение в размерах живота, уменьшение количества мочи, трудности при проглатывании твердой пищи.

Со слов больной (медицинская документация не предоставлена), первые проявления ССД отмечены в возрасте около 20 лет в виде

синдрома Рейно. Какие-либо другие проявления ССД в молодом возрасте больная отрицает. Получала терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) и смягчающие кожные косметические средства.

В пременопаузальный период больная отмечала ухудшение течения заболевания в виде уплотнения кожи на конечностях, передней брюшной стенке, спине, сухости и стянутости кожи на лице, в особенности вокруг рта, сухости слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы, половых органов. Появились также признаки поражения суставов: припухлость, ограничение подвижности и боль при движении сначала в мелких суставах кистей, затем плечевых. С 60-летнего возраста кожа кончиков пальцев стала кальцинироваться с образованием везикул с беловатым содержимым, вскрытие которых приводило к появлению мелких болезненных язвочек, с того же времени появились признаки дисфагии, которые рассматривались в качестве склеродермического эзофагита. Тогда же впервые назначены местные НПВС, короткие курсы глюкокортикостероидов.

В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (с максимальными цифрами 180/100 мм рт.ст., адаптирована к АД 130/80 мм рт.ст.), 4 эпизода тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий (ТЭЛА) в возрасте 66–71 года, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в возрасте 63 года, неverified гепатит с исходом в цирроз (выявлен в 69 лет). Постоянно принимала атенолол, спиронолактон, торасемид, ривароксабан (10 мг $\times$ 1 раз в сутки), силденафил (20 мг $\times$ 2 раза в сутки), омепразол, урсодезоксихолевую кислоту, теноксикам, препараты железа.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, сухие, определяется диффузная мелкопятнистая пигментация по всей поверхности тела, единичные телеангиэктазии. Лицо в виде «маски», кожа плотная, стянутая, определяется симптом «кисета», открытие рта ограничено, подчеркнуты мимические морщины вокруг глаз. На дистальных фалангах пальцев кистей определяется склеродактилия с множественными болезненными язвочками, ониходистрофия (ногтевые пластины бугристые, слоющиеся, с желтоватым оттенком). Отеки нижних конечностей до верхней трети голеней, мягкие, теплые. Суставы кистей деформированы по типу ульнарной девиации, с ограничением подвижности за счет уплотнения и стянутости кожи.

АД 130/65 мм рт.ст., пульс на периферических артериях ритмичный, полный, удовлетворительного напряжения. Отмечается расширение левой границы сердца на 1 см латеральнее среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, акцент II над легочной артерией, дилатационный шум в проекции атриовентрикулярных клапанов. Аускультативно ослабление дыхания в нижних отделах легких справа, там же притупление перкуторного тона. Над остальными отделами легких дыхание жесткое. Живот мягкий, не напряжен, безболезненный во всех отделах. Печень плотная, бугристая.

В клиническом анализе крови: анемия, гипохромная микроцитарная, легкой степени (гемоглобин 105 г/л), тромбоцитопения $138 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без воспалительных изменений. В биохимическом анализе крови: креатинин 117 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ 39,9 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, что соответствует ХБП С 3б стадии), мочевины 21,1 ммоль/л, гипокалиемия 3,2 ммоль/л, гипоальбуминемия 28,7 г/л, гиперхолестеринемия, снижение сывороточного железа до 6,7 мкмоль/л. Коагулограмма и общий анализ мочи без отклонения от нормы. Для уточнения формы ССД выполнено серологическое исследование: выявлен положительный антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:10 240 с центромерным и митохондриальным типами свечения, высокое содержание аутоантител к центромерным нуклеопротеинам-А и -В (анти-СЕНР-А, -В). На рентгенограмме органов грудной клетки: усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, диффузный пневмофиброз, малый гидроторакс с двух сторон, более выраженный справа. При ЭхоКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, дилатации правого предсердия, легочная гипертензия III степени. По данным УЗИ визуализируется бугристая паренхима печени повышенной плотности, сосуды ворот печени без расширения, паренхима почек неоднородная, фиброзно изменена с истончением (справа 10 мм, слева 9 мм). Асцит.

Больной назначены: диуретики, эналаприл, амлодипин, аписабан, урсодезоксихолевая кислота, гептрал, препараты железа. Для коррекции гипопроteinемии к терапии добавлены пероральные высокобелковые комплексы и внутривенные инфузии альбумина. В связи с суставным синдромом и легочной гипертензией назначен перорально в дозе 8 мг (соответствует 53,33 мг преднизолона).

На 5-й день пребывания в стационаре развилась анурия, появились фебрильная лихорадка, желтуха на фоне сохранной гемодинамики.

АД 120/70 мм рт.ст. Лабораторно: нарастание азотемии (СКФ по СКД-ЕРІ 21,24 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, ХБП С IV стадии), гипербилирубинемии до 69 мкмоль/л (непрямой билирубин 41 мкмоль/л) и тромбоцитопении до $96 \times 10^9/\text{л}$. Данные и динамика лабораторных показателей приведены на рисунке 1. На УЗИ — резкое снижение почечного кровотока. У больной диагностировано острое почечное повреждение (ОПП) на фоне ССД. Увеличена доза фуросемида до 8 мг, к лечению добавлен эуфиллин, продолжена внутривенная инфузия альбумина и пероральный прием высокобелковых смесей. Принято также решение об отмене препаратов железа, эналаприла.

Несмотря на проводимую терапию, в течение последующей недели отмечалась отрицательная лабораторная динамика: нарастание азотемии, прогрессирование анемии (снижение гемоглобина до 94 г/л), появление умеренного лейкоцитоза и гипергликемии без электролитных нарушений. Суточная потеря белка с мочой не превышала 0,46 г (0,38 г/л).

На 14-е сутки в стационаре у больной зарегистрировано снижение АД до 90/50 мм рт.ст., без тахикардии, появилась боль внизу живота. Лабораторно: снижение гемоглобина до 80 г/л, гематокрит 25,3%, тромбоцитопения до $94 \times 10^9/\text{л}$. Ректально осмотрена хирургом — на перчатке следы мелены. Выполнена фиброгастродуоденоскопия — данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено, фиброколоноскопия не выполнялась. Больная переведена в реанимационное отделение. Проведено переливание трех единиц плазмы крови и Ег-взвеси, на этом фоне гемоглобин повысился до 102 г/л.

На 19-е сутки состояние больной резко ухудшилось: уровень сознания снизился до оглушения, неустойчивая гемодинамика — при постоянной кардиотонической поддержке АД не выше 90/60 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту, аускультативно — дыхание ослаблено над всей поверхностью легких, определяются диффузные влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Живот мягкий, увеличен в размерах, на пальпацию не реагирует, перистальтика вялая. При повторных ректальных осмотрах следов крови на перчатке не обнаружено. Лабораторно сохраняется анемия легкой степени, анизоцитоз, пойкилоцитоз, лейкоцитоз $11,1 \rightarrow 9,8 \rightarrow 14,24 \rightarrow 21,9 \times 10^9/\text{л}$, прогрессирующая тромбоцитопения. Биохимические показатели: сохраняется азотемия, повышение амилазы до 149 Ед/л, нарастание билирубина до 168 мкмоль/л (непрямая фракция — 110 мкмоль/л), трансаминазы в 1,6 раз верхней

границы нормы, гипернатриемия 150 ммоль/л, СРБ 103,5 мг/л. Уровень калия за все время наблюдения находится в пределах нормы. В коагулограмме — без изменений. По данным рентгенографии резко отрицательная динамика за счет появления инфильтрации во всех отделах легких, корни легких расширены, не структурны. Определяется картина двусторонней застойной пневмонии, выраженного застоя в легких с переходом в отек легких.

На 20-е сутки пребывания в стационаре больная скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение внутренних органов при ССД не редкость, однако комбинированное поражение легких, почек и печени на фоне выраженного склероза кожных покровов является находкой. С учетом иммунологических тестов (положительный анализ на АНФ и высокое содержание анти-CENP-A и -B) и соответствующей комбинации симптомов (кальциноз тканей, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) можно предположить наличие у больной CREST-синдрома (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia), который является частным случаем лимитированной формы ССД [7]. Интересно заметить, что в анамнезе имеется также поражение печени, вероятно, аутоиммунного генеза. АНФ с митохондриальным типом свечения и антицентромерные антитела характерны для первичного билиарного цирроза, который в 18% случаев ассоциирован с ССД. Кроме того, сухость кожи и видимых слизистых оболочек, дисфагия, вовлечение внутренних органов, в том числе почек, позволяет заподозрить вторичный синдром Шёгрена [4, 18]. Таким образом, у больной не исключается наличие перекрестного синдрома. Другие виды аутоантител, в том числе характерные для СПК (anti-RNAP III) или для НСПК (anti-Toro I), обнаружены не были.

Обращает на себя внимание течение заболевания: первые признаки поражения кожи были замечены еще в юношеском возрасте, диагноз установлен только в 35 лет. Резкое ухудшение произошло от начала менопаузального периода, явившегося, по всей видимости, пусковым механизмом для прогрессирования. Отсроченность и малосимптомность ССД укладывается в картину доброкачественного и медленно прогрессирующего течения данной формы заболевания [7]. Однако вовлечение в процесс почек произошло

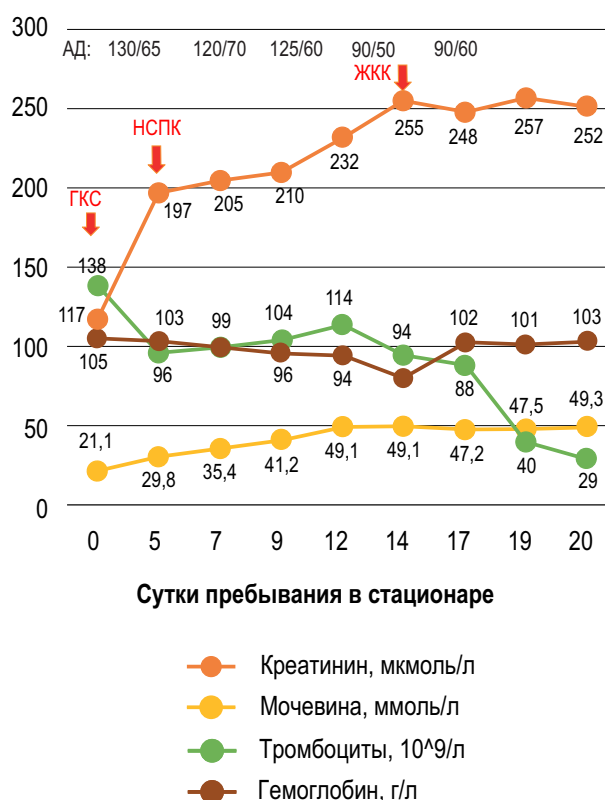


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей и артериального давления. АД — артериальное давление; ГКС — глюкокортикостероиды; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; НСПК — нормотензивный почечный криз

не классически — не через 3–5 лет от момента появления первых симптомов, согласно статистическим данным, а значительно позже.

Кроме того, у больной имелись факторы риска развития СПК: женский пол, ранний дебют заболевания, прогрессирующее поражение кожи туловища и лица, предшествующая АГ и прием глюкокортикостероидов в анамнезе. Несмотря на отсутствие информации о длительности приема и дозе гормональных препаратов до момента госпитализации, именно назначение высокой дозы дексаметазона, на наш взгляд, сыграло решающую роль и привело к возникновению СПК через пять дней от начала терапии [7, 10, 19]. Обычно развитие СПК происходит через несколько недель или месяцев от момента начала терапии глюкокортикостероидами, однако в литературе описаны клинические случаи, когда данное осложнение возникало в тот же день или через несколько суток от начала лечения. Высказываются предположения, что данный процесс связан с уже существующей МАГА, возникшей на фоне предшествующего приема гормональных препаратов [6, 19].

Хронологически развитие симптомов у больной имело следующую последовательность: появление тромбоцитопении с последующим прогрессированием, развитие ОПП на пятый день пребывания в стационаре при нормальных цифрах АД, что характерно для НСПК и обусловлено тромботической микроангиопатией (ТМА). Снижение уровня тромбоцитов, зарегистрированное при поступлении, не соответствует критериям диагностики СПК, однако позволяет заподозрить имеющуюся ранее ТМА, которая подтверждается наличием неоднократных тромботических событий в анамнезе (ОНМК, ТЭЛА) и для профилактики которой больная получала антикоагулянты [6, 19]. Однако доказательств для развития МАГА недостаточно или результаты тестов нельзя считать однозначными — не была проведена оценка уровня лактатдегидрогеназы и гаптоглобина, ретикулоцитоза, выполнен прямой антиглобулиновый тест. Заподозрить гемолиз возможно на основе наличия в крови пойкилоцитоза и анизоцитоза, при том, что данных о появлении в мазке крови шистоцитов нет. Отмечается также повышение общего билирубина более чем в 8 раз относительно верхней границы нормы, преимущественно за счет непрямой фракции, что свидетельствует в пользу гемолитической анемии [6, 11].

Для больных ССД нередко развитие кровотечения, особенно легочного и желудочно-кишечного. Высокий риск геморрагий объясняется не только приемом нестероидных противовоспалительных препаратов или антикоагулянтов, но и собственно аутоиммунными механизмами, лежащими в основе ССД. Согласно современным зарубежным исследованиям, наиболее часто при ССД встречается кровотечение из мочевыводящих путей, затем желудочно-кишечное и легочное кровотечение; реже всего случается ОНМК по геморрагическому типу. Диагноз подтверждается при эндоскопическом исследовании по наличию кровоточащих телеангиэктазий на слизистой оболочке желудка и кишечника [15, 18]. Результаты коагулограммы у представленной больной в течение всего времени наблюдения остаются в пределах нормы, что исключает влияние печеночной недостаточности и гипопротеинемии на свертываемость крови.

ССД с поражением легких часто осложняется фатальной пневмонией [12]. В приведенном клиническом случае терминальной стадией заболевания стала внутрибольничная двусторонняя застойная пневмония с отеком легких, что усугубило полиорганную недостаточность и явилось причиной смерти.

Методы медикаментозного ведения НСПК на данный момент не разработаны, в связи с чем используются стратегии лечения классического СПК. Важным условием восстановления функции почек является поддержание стабильного АД не ниже 120–130/80 мм рт.ст. и исключение нефротоксичных препаратов. Даже при отсутствии резкого подъема АД назначаются минимальные дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в качестве нефропротекции. По результатам исследований блокаторы рецепторов ангиотензина II являются менее эффективными и противопоказаны для некоторых групп больных. Назначение бета-блокаторов может привести к усугублению вазоспазма и нарушению микроциркуляции, поэтому к применению не рекомендованы [2, 7, 14]. С целью уменьшения выраженности легочной гипертензии возможно применением нитратов, но под контролем АД [2, 14]. Также в качестве патогенетической терапии хорошо зарекомендовали себя антагонисты рецепторов эндотелина-1, аналоги и агонисты рецепторов простаглицлина, стимуляторы синтеза гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В качестве первой линии терапии легочной гипертензии предпочтение до сих пор отдается силденафилу и бозентану [13, 17].

Наиболее вероятно, причиной развития ОПП у больной послужило назначение гормональной терапии в сравнительно высоких дозах. При необходимости использования глюкокортикостероидов у больных ССД рекомендуется учитывать длительность назначения и дозу: не более трех месяцев подряд до 15 мг/сут при расчете по преднизолону [2, 14]. Применение глюкокортикостероидов в качестве начальной терапии легочной гипертензии не имеет убедительных доказательств и является предметом исследования [13, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует относительно редкий вариант остро поражения почек при ССД — нормотензивный тип склеродермического почечного криза. К основным факторам риска данного осложнения следует отнести женский пол, длительную терапию большими дозами глюкокортикостероидов, АГ, повторные эпизоды ТЭЛА и ишемический инсульт в анамнезе. Длительное применение антигипертензивных препаратов затруднило раннее выявление поражения почек и маскировало гемодинамические нарушения,

при этом отмена иАПФ не допускается действующими стандартами даже при склонности к артериальной гипотензии. Усугубляющим аспектом, обусловившим неблагоприятный исход, на наш взгляд, явилась именно отмена иАПФ и продолжение гормональной терапии в высоких дозах. Определенную клиническую сложность представляет решение вопроса о назначении антикоагулянтов у больных с тромботическими осложнениями в анамнезе, поскольку одним из частых проявлений ССД является развитие малых и больших кровотечений вследствие аутоиммунной тромбоцитопении, в связи с чем антикоагулянтная терапия должна использоваться с осторожностью под динамическим наблюдением. Решающим обстоятельством стало присоединение внутрибольничной пневмонии на фоне фибротического поражения легких и выраженной легочной гипертензии, которое привело к смерти больной.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность своему учителю, д.м.н., профессору Ковалеву Юрию Романовичу за помощь в работе над данной статьей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Аведисова А.С., Аветисов С.Э. и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Видокс; 2017.
2. Ананьева Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). Фарматека. 2014; 10(283): 79–86.
3. Булавко Я.Э., Тимофеев Е.В., Алкак К.Д.Ю., Исаков В.А. Склеродермическая нефропатия: нерешенные проблемы. *Juvenis Scientia*. 2021; 7(5): 5–18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18.
4. Бурлакова А.С., Василенко В.В., Виноградов Д.Л. Основные маркеры аутоиммунных ревматических болезней и их интерпретация. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 5(31): 5–11. DOI: 10.18565/aig.2019.12.198-201.
5. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6, S5): 2–24.
6. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015; 17(3): 242–64. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-5-11.
7. Насонов Е.Л., ред. Ревматология: российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 464.
8. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(3, приложен): 29–35.
9. Тимофеев Е.В., Голубева О.Р., Исаков В.А., Вютрих Е.В. Случай тяжелого поражения сердца и почек у молодого мужчины с системной красной волчанкой. *Педиатр*. 2020; 11(4): 69–75. DOI: 10.17816/PED11469-75.
10. Asamoah-Odei E. Scleroderma renal crisis in a normotensive patient. *Kidney international reports*. Elsevier; 2016; 1(4): 311–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.07.005.
11. Butler E.A., Baron M., Fogo A.B. et al. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. *Arthritis & Rheumatology*. Wiley Online Library; 2019; 71(6): 964–71. DOI: 10.1002/art.40809.
12. Denton C.P., Hudson M. Renal crisis and other renal manifestations of scleroderma. *Scleroderma*. Springer; 2017: 317–30. DOI: 10.1007/978-3-319-31407-5_21.
13. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016; 1, 37(1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
14. Hachulla E., Agard C., Allanore Y. et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(2): 1–61. DOI: 10.1186/s13023-021-01844-y.
15. Michel A., González-Pérez A., Sáez M.E. et al. Risk of bleeding events among patients with systemic sclerosis and the general population in the UK: a large population-based cohort study. *Clinical Rheumatology* 2020; 39(1): 19–26. DOI: 10.1007/s10067-019-04588-0.
16. Moinzadeh P., Kuhr K., Siebert E. et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *Journal of Rheumatology*. 2020; 47(2): 241–8. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
17. Sobanski V., Launay D., Hachulla E. et al. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Current rheumatology reports*. 2016; 18(2): 1–14. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x.
18. Szigeti N., Fabian G., Czirkjak L. Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Wiley Online Library; 2002; 16(3): 276–9. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00441.x.
19. Yamashita H., Kamei R., Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2019; 58(12): 2099–2106. DOI: 10.1093/rheumatology/kez435.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Avedisova A.S., Avetisov S.E. i dr. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) [Federal Guidelines for the Use of Medicines (formulary system)]. Moskva: Vydoks Publ.; 2017. (in Russian).
2. Anan'eva L.P. Lechenie sistemnoy sklerodermii s uchedom nacional'nykh rekomendatsiy i rekomendatsiy Evropejskoj ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR). [Treatment of systemic scleroderma based on national and European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines]. Farmateka. 2014; 10(283): 79–86. (in Russian).
3. Bulavko I.E., Timofeev E.V., Alkak K.D.Y., Isakov V.A. Sklerodermicheskaya nefropatiya: nereshennyye problemy. [Scleroderma nephropathy: unsolved problems] Juvenis Scientia. 2021; 7(5): 5–18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18. (in Russian).
4. Burlakova A.S., Vasilenko V.V., Vinogradov D.L. Osnovnye markery avtoimunnykh revmaticheskikh boleznej i ikh interpretatsiya [The main markers of autoimmune rheumatic diseases and their interpretation]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6(5): 5–11. DOI: 10.18565/aig.2019.12.198-201. (in Russian).
5. Zemcovskij E.V., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendatsii [Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations]. Kardiologiya i terapiya i profilaktika. 2009; 8(6, S5): 2–24. (in Russian).
6. Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh. M. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome]. Nefrologiya i dializ. 2015; 17(3): 242–64. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-5-5-11. (in Russian).
7. Nasonov E.L., red. Revmatologiya: rossijskie klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology: Russian clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2017: 464. (in Russian).
8. Prokop'eva N.E., Novikova V.P. Sovremennyye biomarkery povrezhdeniya pochek [Modern biomarkers of kidney damage]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(3, prilozhen): 29–35. (in Russian).
9. Timofeev E.V., Golubeva O.R., Isakov V.A., Vyutrih E.V. Sluchaj tyazhelogo porazheniya serdca i pochek u molodogo muzhchiny s sistemnoj krasnoj volchankoj [A case of severe heart and kidney damage in a young man with systemic lupus erythematosus]. Pediatr. 2020; 11(4): 69–75. DOI: 10.17816/PED11469-75. (in Russian).
10. Asamoah-Odei E. Scleroderma renal crisis in a normotensive patient. Kidney international reports. Elsevier; 2016; 1(4): 311–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.07.005.
11. Butler E-A., Baron M., Fogo A.B. et al. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. Arthritis & Rheumatology. Wiley Online Library; 2019; 71(6): 964–71. DOI: 10.1002/art.40809.
12. Denton C.P., Hudson M. Renal crisis and other renal manifestations of scleroderma. Scleroderma. Springer; 2017: 317–30. DOI: 10.1007/978-3-319-31407-5_21.
13. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2016; 1, 37(1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
14. Hachulla E., Agard C., Allanore Y. et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021; 16(2): 1–61. DOI: 10.1186/s13023-021-01844-y.
15. Michel A., González-Pérez A., Sáez M.E. et al. Risk of bleeding events among patients with systemic sclerosis and the general population in the UK: a large population-based cohort study. Clinical Rheumatology 2020; 39(1): 19–26. DOI: 10.1007/s10067-019-04588-0.
16. Moinzadeh P., Kuhr K., Siegert E. et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. Journal of Rheumatology. 2020; 47(2): 241–8. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
17. Sobanski V., Launay D., Hachulla E. et al. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). Current rheumatology reports. 2016; 18(2): 1–14. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x.
18. Szigeti N., Fabian G., Czirkak L. Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Wiley Online Library; 2002; 16(3): 276–9. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00441.x.
19. Yamashita H., Kamei R., Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. Rheumatology. Oxford University Press; 2019; 58(12): 2099–2106. DOI: 10.1093/rheumatology/kez435.

DOI: 10.56871/2762.2022.99.82.003

УДК 616-056.527-008.6+616.379-008.61+614.8.027.1+618.11-006.2-031.14-008.6-007.1+796

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СПОРТСМЕНОВ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹, Екатерина Борисовна Карповская¹, Надежда Николаевна Матвеева¹, Владимир Сергеевич Иванов¹, Сергей Николаевич Иванов¹, Наталья Викторовна Худякова²

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

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz

Поступила: 15.04.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются актуальные вопросы ведения женщин-спортсменок с синдромом поликистозных яичников с учетом клинических особенностей, наличия факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Особое внимание уделено проблеме ожирения и инсулинорезистентности в женском спорте. Рассмотрены современные подходы к лечению. В статье приводятся данные исследования, выполненного авторами, по результатам которого показана наибольшая эффективность комбинации метформина и лираглутида в снижении массы тела и инсулинорезистентности. Применение монотерапии метформином и лираглутидом также оказалось достаточно эффективным, но в меньшей степени. При этом отмечено достоверное снижение уровней андрогенов в крови на фоне снижения массы тела. Полученные результаты важны для оценки прогноза, в том числе репродуктивного, для данной категории. Следует также уделять особое внимание метаболическому контролю при занятиях спортом в связи с повышением на фоне лечения метформином уровня лактата в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спорт; инсулинорезистентность; СПКЯ; метформин.

TOPICAL ISSUES OF COMPLEX THERAPY OF INSULIN RESISTANCE AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN ATHLETES WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹,
Nadezhda N. Matveeva¹, Vladimir S. Ivanov¹, Sergey N. Ivanov¹, Natalia V. Khudyakova²

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

² Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz

Received: 15.04.2022

Revised: 20.05.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The article deals with topical issues of management of female athletes with polycystic ovary syndrome, taking into account clinical features, the presence of risk factors for the development of cardiovascular pathology. Special attention is paid to the problem of obesity and insulin resistance in women's sports. Modern approaches to treatment are considered. The article presents the data of a study carried out by the authors, the results of which showed the greatest effectiveness of the combination of metformin and liraglutide in weight loss and insulin resistance. The use of monotherapy with metformin and liraglutide also proved to be quite effective, but to a lesser extent. At the same time, there was a significant decrease in androgen levels in the blood against the background of a decrease in body weight. The results obtained are important for assessing the prognosis, including reproductive, for this category. Special attention should also be paid to metabolic control during sports in connection with an increase in the level of lactate in the blood during metformin treatment.

KEY WORDS: sports; insulin resistance; PCOS; metformin.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и метаболических нарушений, в том числе развития нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности (ИР), является актуальной среди лиц молодого возраста, занимающихся спортом [2, 4, 11]. Спортсмены, прекратившие занятия спортом, в три раза чаще страдают ожирением по сравнению с людьми, не занимающимися спортом [1, 9, 10, 15, 21].

Особенно актуальна проблема ожирения и ИР в женском спорте. Часто для занятий спортом отбирают спортсменок, у которых наблюдается повышение уровня андрогенов, а также гиперинсулинемия на фоне развития ИР. Последние два фактора являются основой для более выраженного метаболизма, роста мышечной массы и повышения производительности в спорте. Таким образом, на этапе отбора в детский спорт часто выбирают девочек, имеющих синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В дальнейшем эти спортсменки имеют более высокую конкурентоспособность, особенно в силовых видах спорта [5–8, 14].

Синдром поликистозных яичников — это генетически обусловленное заболевание, которое встречается у 6–17% населения. В спорте СПКЯ встречается до 37% случаев среди спортсменок высокого спортивного уровня и членов олимпийской сборной.

Существует много мнений о механизмах развития ИР при СПКЯ, которая может быть не только патологическим процессом. ИР является важнейшей компенсаторной реакцией, направленной на защиту организма от различных стрессовых факторов. По мнению некоторых авторов, секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы увеличивается для компенсации ИР. Этот механизм гиперинсулинемии при СПКЯ может иметь адаптивный характер [4, 6, 12, 23].

Межмышечная жировая ткань (ММЖТ) напрямую влияет на ИР скелетных мышц. Факторы, секретируемые ММЖТ, регулируют чувствительность мышечной ткани к инсулину, возможно, путем выработки воспалительных цитокинов и белков внеклеточного матрикса. В связи с этим ММЖТ может выступать в качестве терапевтической мишени для коррекции мышечной ИР [2, 7, 13, 18].

В настоящее время препаратами первой линии для лечения ИР являются метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT-2) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Особенности применения некоторых групп антидиабетических препаратов у пациентов с высокой физической активностью тем не менее имеют некоторые ограничения. Препараты класса секретогенов повышают вероятность гипогликемических состояний при интенсивных физических нагрузках. Что касается приема бигуанидов (метформина), с одной стороны, они являются препаратами выбора при ИР (в особенности это актуально у пациенток с СПКЯ). С другой стороны, существуют противопоказания у пациентов с тканевой гипоксией в связи с вероятностью развития лактатацидоза. Основными недостатками SGLT-2 являются вероятность дегидратации и увеличение частоты мочеполовых инфекций. Таким образом, имеются определенные ограничения для назначения препаратов у пациентов с высокой физической активностью. Перспективным подходом для терапии ИР, ожирения и собственно сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) у спортсменок является группа аГПП-1. Эти препараты в зависимости от уровня глюкозы в плазме усиливают секрецию первой фазы инсулина, подавляют секрецию глюкагона при СД 2 типа, повышают чувство на-

сыщения, снижают чувство голода [3, 6, 16, 17, 20, 22, 24].

Медикаментозное лечение при СПКЯ неизменно включает также применение оральных контрацептивов, которые могут эффективно уменьшить нарушения менструального цикла и проявления андрогении. При этом они могут отрицательно повлиять на толерантность к глюкозе, свертываемость крови и фертильность [14, 20]. Следовательно, необходимы более безопасные методы лечения СПКЯ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность комплексной терапии СПКЯ у бывших спортсменок с применением немедикаментозной терапии и различных комбинаций фармакологических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и клиники МЭДИС в течение 18 месяцев. Всего обследовано в динамике 80 бывших спортсменок с СПКЯ в сочетании с ожирением. Диагностическими критериями СПКЯ являются: гиперандрогения, олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников.

Всем пациенткам, кроме общего клинического обследования, были проведены следующие исследования: ультразвуковое исследование органов малого таза, оценка лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, лактат), уровней андростендиона и тестостерона, а также С-пептида и инсулина натощак. Использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — HOMA-IR).

Пациентки были разделены на три группы: первая — 44 пациентки с СПКЯ, получавшие терапию метформином в дозе 2000–3000 мг

(средний возраст $29,44 \pm 4,3$ года). Вторую группу составили 20 пациенток с СПКЯ, получавшие терапию лираглутидом в дозе 1,2–1,8 мг в сутки (средний возраст $28,99 \pm 2,9$ лет). Третья группа представлена 16 пациентками с СПКЯ, получавшими комбинированную терапию лираглутидом и метформином (средний возраст $30,2 \pm 1,9$ года).

Полученные данные были обработаны с применением методов медицинской статистики в компьютерной программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех группах произошло значительное снижение массы тела внутри каждой группы ($p < 0,01$). Существенного различия показателей между группами в динамике отмечено не было ($p > 0,05$). Однако наиболее выраженное снижение массы тела в динамике отмечено в первой и третьей группах. В обеих группах пациентки получали терапию метформином, при этом в третьей группе применялась эффективная комбинация метформина с лираглутидом. Динамика усредненного показателя индекса массы тела представлена в таблице 1.

Показатели уровней базального инсулина, С-пептида, лактата и индекса HOMA-IR представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, отмечается достоверное снижение в динамике уровней базального инсулина, С-пептида и HOMA-IR во всех группах обследуемых. При этом наиболее выраженное снижение показателей отмечено

Таблица 1

Динамика усредненного показателя индекса массы тела до начала и после терапии, кг/м²

Группа	До лечения	После лечения
Первая	$34,66 \pm 0,70$	$28,08 \pm 1,0^*$
Вторая	$33,66 \pm 0,54$	$29,08 \pm 1,0^*$
Третья	$35,15 \pm 0,84$	$26,18 \pm 1,6^*$

Примечание: * $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика уровней базального инсулина, С-пептида, лактата и HOMA-IR

Группа	Базальный инсулин, мкЕД/мл		С-пептид, пмоль/л		HOMA-IR		Лактат, ммоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Первая (метформин)	$17,4 \pm 2,4$	$11,2 \pm 1,9$	$1600 \pm 200,0$	$1100 \pm 100,0$	$4,5 \pm 0,6$	$2,58 \pm 0,34$	$1,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$
Вторая (лираглутид)	$15,4 \pm 1,9$	$11,4 \pm 1,7$	$1539 \pm 1670,0$	$1189 \pm 87,0$	$4,2 \pm 0,7$	$2,77 \pm 0,44$	$1,26 \pm 0,2$	$1,44 \pm 0,2$
Третья (метформин + лираглутид)	$24,6 \pm 3,2$	$8,2 \pm 2,9$	$1956 \pm 278,0$	$867 \pm 120,0$	$5,1 \pm 0,7$	$2,01 \pm 0,66$	$1,1 \pm 0,2$	$2,36 \pm 0,2$

Примечание: * $p < 0,05$.

в третьей группе, что, по-видимому, также обусловлено применением эффективного сочетания бигуанида и аГПП-1. Обращает на себя внимание, что в третьей группе все исходные показатели были достоверно выше по сравнению со значениями первой и второй групп ($p < 0,05$), тогда как в этих группах достоверных различий между показателями не отмечалось ($p > 0,05$). Что касается уровня лактата крови, его значение в большей степени увеличилось на фоне лечения в первой и третьей группах в 2,3 и 2,14 раза соответственно, не превышая нормальных значений. При этом показатель во второй группе в динамике практически не изменился. Такое повышение следует связывать с применением достаточно высоких доз метформина у пациенток первой и третьей групп.

Достоверное снижение уровня андрогенов — андростендиона и тестостерона — произошло во всех группах обследуемых. Значимых различий показателей между группами при этом выявлено не было, что, по-видимому, обусловлено проводимой во всех группах антиандрогенной терапией (комбинированные оральные контрацептивы, флутамид). Данные представлены на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ведения пациенток с СПКЯ является комплексной, требует проведения профилактических и лечебных мероприятий по различным направлениям с использованием современных подходов. Для профилактики гиперинсулинемии, ожирения и СД необходима строгая диета с целью получения баланса между потребляемой энергией и выполнением нагрузок на силу и/или выносливость. Рационализация режима труда и отдыха необходима для предотвращения окислительного стресса и профилактики развития триады осложнений СПКЯ (ожирение, диабет и остеопороз) [4, 6, 7, 19, 22, 24]. Существует представление о том, что повышенный уровень андрогенов у спортсменок является фактором рациональной адаптации, а выключение менструальной функции с его помощью является благоприятной защитой репродуктивной системы от повреждений, как это происходит у животных при воздействии голода, холода или других стрессоров [7, 9, 13, 15, 19]. У спортсменок с гиперандрогенией отмечается высокая частота репродуктивных дисфункций, более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена [1, 10, 19].

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность применения различных фар-

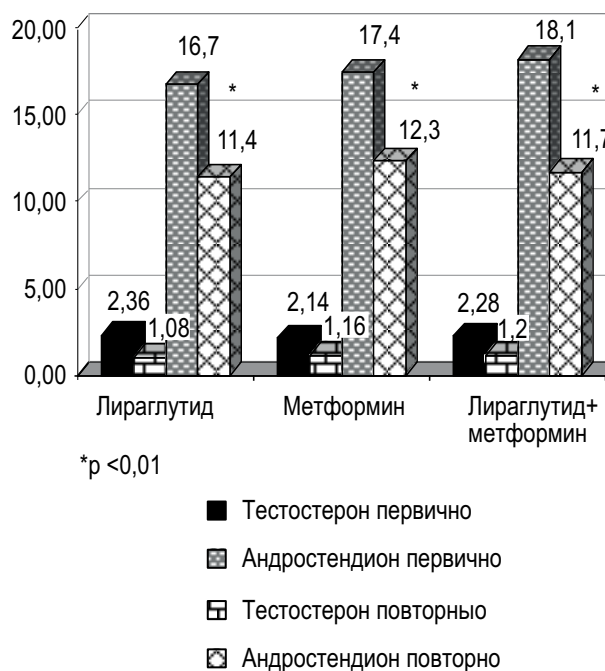


Рис. 1. Динамика уровней андрогенов у пациенток с СПКЯ до и после лечения (тестостерон и андростендион, нмоль/л)

макологических препаратов при лечении ожирения и коррекции ИР у спортсменок с СПКЯ. При этом наиболее существенное снижение массы тела за один и тот же период отмечалось на фоне совместного применения метформина и аГПП-1. По мере снижения массы тела и НОМА-ИР отмечено значительное уменьшение уровня андрогенов у обследуемых. Указанные метаболические изменения играют важную роль в снижении риска развития СД, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, стабилизации репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты выбора для терапии ИР и ожирения — метформин и аГПП-1, а их сочетанное применение является наиболее эффективным. Важно помнить, что применение метформина в высоких дозах сопровождается повышением уровня лактата в крови, что требует метаболического контроля и коррекции терапии в условиях высоких спортивных нагрузок.

Таким образом, спортсменки, имеющие клинические проявления СПКЯ, требуют комплексного наблюдения специалистов (гинеколога, эндокринолога) для формирования интегративного подхода к отслеживанию изменений в состоянии их здоровья с целью предотвращения развития сопутствующей патологии на высоте спортивной карьеры и по ее окончании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Агабабян Л.Р., Ибрагимов Б.Ф., Бобрахимова У.М., Абдуллаева Л.М. Методы коррекции массы тела у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. International scientific review. 2020; 93–6.
3. Богатырева Е.М., Кутушева Г.Ф., Гоготадзе И.Н., Зернюк А.Д. Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении. Педиатр. 2015; 6(1): 62–7. DOI: 10.17816/PED6162-67.
4. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б. и др. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome. Global Reproduction. 2020; (1): 14–9.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
6. Калиниченко С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? Лечащий врач. 2010; 8: 78–83.
7. Смирнов В.В., Бондарев С.А., Шаповалова А.Б. Некоторые особенности клинического течения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 3–9.
8. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. и др. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018; 3(2): 19–25.
9. Ahmetov I.I., Ordjonikidze Z.G., Astratenkova I.V., Fedotova A.G. Clinical and genetic aspects of the formation of a “pathological sports heart” in highly qualified athletes. Bulletin of sports science. 2009; 2: 32–7. (in Russian).
10. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. Circulation. 2017; 136 (2): 138–48. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.027834. Epub. 2017 Apr 27.
11. Baker A.B., Tang Y.Q. Aging performance for masters records in athletics, swimming, rowing, cycling, triathlon, and weightlifting. Exp Aging Res. 2010; 36(4): 453–77. DOI: 10.1080/0361073X.2010.507433.
12. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. Cell metabolism. 2013; 17(6): 819–37.
13. Cheryce L., Harrison S.K. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2012; 76(3): 351–7.
14. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 2014; 71(4): 1–29.
15. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(24): 1981–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.053.
16. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. Society disease state clinical review: Guide to the best practices in evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 Endocr. Pract. 2015; 21(12): 1415–7.
17. Lanham M.S., Lebovic D.I., Domino S.E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. Int J Gynecol Obstet. 2006; 95(3): 236–41.
18. Ning Xu. Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissue of women with and without polycystic ovary syndrome. J. Clin Transl Endocrinol. 2015; 2(3): 99–104.
19. Pelliccia A., Caselli S., Sharma S. et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete’s heart. European Heart Journal. 2017; 0: 1–27.
20. Phillips L.K., Prins J.B. Update on incretin hormones. Ann N. Y. Acad Sciences. 2011; 1243: E55–74.
21. Rojas J. et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity. Navigating the pathophysiologic Labyrinth. Int J Reprod Med. 2014; 2014: 1–17.
22. Stefanaki C., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and oral contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarphenic Phenotype: A Pilot Study Nutrients. 2019; 2: 11(9): 10.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004.
24. Tzortzas T., Karras S.N., Katsiki K. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Treatment of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. Current Vascular Pharmacology. 2017; 15(3): 218–29.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2016. (in Russian).
2. Agababayan L.R., Ibragimov B.F., Bobrahimova U.M., Abdullaeva L.M. Metody korrekcii massy tela u pacientok reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem [Methods of body weight correction in patients of reproductive age with obesity]. International scientific review. 2020; 93–6. (in Russian).
3. Bogatyreva E.M., Kutusheva G.F., Gogotadze I.N., Zernyuk A.D. Giperandrogeniya. Sluchai sochetaniya

- razlichnyh variantov giperandrogennyh sostoyanij u devochek-podrostkov s perifericheskoj formoj giperandrogenii [Hyperandrogenism. Cases of combination of different variants of hyperandrogenic conditions in adolescent girls with a peripheral form of hyperandrogenism]. *Pediatr.* 2015; 6(1): 62–7. DOI: 10.17816/PED6162-67. (in Russian).
4. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B. i dr. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome [The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity, and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Global Reproduction.* 2020; (1): 14–9. (in Russian).
 5. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo Publ.; 2009. (in Russian).
 6. Kalinichenko S.Yu., Apetov S.S. Rol' androgenov u zhenshchin: chto my znaem? [The role of androgens in women: what do we know?] *Lechashchij vrach.* 2010; 8: 78–83. (in Russian).
 7. Smirnov V.V., Bondarev S.A., Shapovalova A.B. Někorye osobennosti klinicheskogo techeniya saharnogo diabeta u sportmenov [Some features of the clinical course of diabetes mellitus athletes]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2020; 5(2): 3–9. (in Russian).
 8. Tajc A.N., Vorobcova I.N., Kurdynko L.V. i dr. Patofiziologicheskie aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznyh yaichnikov [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2018; 3(2): 19–25. (in Russian).
 9. Ahmetov I.I., Ordjonikidze Z.G., Astratenkova I.V., Fedotova A.G. Clinical and genetic aspects of the formation of a “pathological sports heart” in highly qualified athletes. *Bulletin of sports science.* 2009; 2: 32–7. (in Russian).
 10. Aengevaeren V.L., Mosterd A., Braber T.L., Prakken N.H.J. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation.* 2017; 136(2): 138–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027834. Epub. 2017 Apr 27.
 11. Baker A.B., Tang Y.Q. Aging performance for masters records in athletics, swimming, rowing, cycling, triathlon, and weightlifting. *Exp Aging Res.* 2010; 36(4): 453–77. DOI: 10.1080/0361073X.2010.507433.
 12. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism.* 2013; 17(6): 819–37.
 13. Cheryce L., Harrison S.K. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology.* 2012; 76(3): 351–7.
 14. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 71(4): 1–29.
 15. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(24): 1981–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.053.
 16. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. Society disease state clinical review: Guide to the best practices in evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2 *Endocr. Pract.* 2015; 21(12): 1415–7.
 17. Lanham M.S., Lebovic D.I., Domino S.E. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 95(3): 236–41.
 18. Ning Xu Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissue of women with and without polycystic ovary syndrome. *J. Clin Transl Endocrinol.* 2015; 2(3): 99–104.
 19. Pelliccia A., Caselli S., Sharma S. et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *European Heart Journal.* 2017; 0: 1–27.
 20. Phillips L.K., Prins J.B. Update on incretin hormones. *Ann N. Y. Acad Sciences.* 2011; 1243: E55–74.
 21. Rojas J. et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity. Navigating the pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014; 2014: 1–17.
 22. Stefanaki C., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and oral contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarcopenic Phenotype: A Pilot Study *Nutrients.* 2019; 2: 11(9): 10.
 23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004.
 24. Tzortzas T., Karras S.N., Katsiki K. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Treatment of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Current Vascular Pharmacology.* 2017; 15(3): 218–29.

DOI: 10.56871/2074.2022.95.50.004
УДК 616-053.2-098+611.018.54+615.234+616.248+616.34-008.87-098

РОЛЬ КИШЕЧНОГО ЭНДОТОКСИНА В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Ольга Александровна Маталыгина

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

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Поступила: 19.04.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Современная тенденция к учащению и утяжелению аллергических заболеваний у детей требует более интенсивных усилий по поиску эффективных профилактических мероприятий и способов коррекции уже сложившихся форм патологии. Многообещающим направлением является использование иммуногенного потенциала кишечной микробиоты. В статье рассматривается один из ключевых механизмов взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой, связанный с их активными поверхностными структурами, — липополисахаридами (эндоотоксинами). Обсуждаются все имеющиеся сегодня данные о его влиянии на формирование и течение бронхиальной астмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотоксин; астма; кишечная микробиота.

THE ROLE OF INTESTINAL ENDOTOXIN IN THE FORMATION AND COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA

© Olga A. Matalygina

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

Contact information: Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Received: 19.04.2022

Revised: 20.05.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The current trend towards increased and worsening of allergic diseases in children requires more intensive efforts to find effective preventive measures and ways to correct already established forms of pathology. A promising direction is the use of the immunogenic potential of the intestinal microbiota. The article discusses one of the key mechanisms of interaction of microorganisms with the immune system, associated with their active surface structures — lipopolysaccharides (endotoxins). All the data available today on its effect on the formation and course of bronchial asthma are discussed.

KEY WORDS: endotoxin; asthma; gut microbiota.

Бронхиальная астма — одна из самых значимых клинических форм аллергопатологии. Расшифровка механизмов хронического воспаления и гиперреактивности бронхов, развивающихся как при аллергической, так и неаллергической бронхиальной астме происходит в разных направлениях.

Особый интерес представляет изменение механизма иммунного ответа и, в частности, участие TLR-подобных рецепторов врожденного иммунитета. Эти рецепторы (у человека их 10) были обнаружены в 1997 г. Русланом Меджитовым. TLR4-рецептор — самый филогенетически древний рецептор в этом семействе. В 1998 г.

Брюс А. Бойтлер открыл, что он специализируется на распознавании грамотрицательных бактерий, которые 2 миллиарда лет назад заселили мировой океан в виде сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Взаимодействие их поверхностных структур с TLR4 дало начало формированию врожденного иммунитета. Было доказано, что TLR4 могут активировать иммунный ответ, переключая его в зависимости от определенных условий либо на Th1-, либо на Th2-ответ [4, 27].

Самым важным структурным компонентом внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов является липополисахарид, он же эндотоксин (ЭТ). Его молекулярная формула была расшифрована в 1952 г. В дальнейшем ЭТ стал предметом разностороннего и глубокого изучения. История изучения его структуры и биологических свойств насчитывает уже 137 лет. Результаты многолетних исследований в этой области были обобщены в четырехтомном руководстве *Handbook of Endotoxin, Series* (editor R.A. Proctor; Amsterdam — New-York — Oxford, 1984), а также были представлены в сборнике *Endotoxin in Health and Disease*, изданном под редакцией Н. Brade (1999).

ЭТ занимает до 90% площади липидного бислоя наружной мембраны грамотрицательных бактерий [6, 38]. Бактериальные ЭТ построены по единому плану и состоят из трех структурных участков — липида А, короткого гетерополисахарида, так называемого кора, и О-специфического полисахарида.

Липид А состоит из дисахаридов, фосфатов, жирных кислот. Это часть ЭТ, которая «закоривает» его в бактериальной мембране, в то время как остальная его часть проецируется с поверхности клетки в окружающую среду. Липид А определяет биологическую активность ЭТ. Он может обладать 4, 5 или 6 алифатическими цепями различной длины, включая циклические жирные кислоты, специфичные для бактерий. Гексаацилированные ЭТ, такие как у кишечной палочки, считаются сильно воспалительными, тогда как ЭТ с меньшим количеством ацилированных жирных кислот, как у семейства *Porphyromonadaceae*, менее воспалительны или даже противовоспалительны [19]. Изменение иммуногенности ЭТ может играть роль в иммунном формировании проаллергического профиля иммунитета. Патогенное действие пента- или тетраацилированного ЭТ, полученного из бактероидов, было продемонстрировано у детей с высоким риском аллергических заболеваний. Эта форма ЭТ не

индуцирует толерантность, что приводит к аллергическим реакциям в более позднем возрасте [24, 44]. После разрушения бактериальной клетки липид А высвобождается в кровь и может вызывать тяжелые токсические последствия вплоть до септического шока [9].

Полисахаридный фрагмент (О-антиген) — это дистальная, наиболее удаленная от клеточной стенки часть молекулы ЭТ. Он состоит из регулярно повторяющихся олигосахаридных звеньев (от 3 до 6 моносахаридных остатков). Это высоковариабельная часть молекулы. Ее состав варьирует в зависимости от штамма бактерии. Один из моносахаридов, находящихся в боковой цепи, является иммунодоминантным, придает грамотрицательным бактериям антигенную специфичность и легко распознается иммунной системой человека.

Центральный гетерополисахарид (кор) состоит из необычных сахаров: кетозидоксиотулозоната и гептозы. Он служит молекулярным мостиком и соединяет липид А с О-антигеном. При высвобождении в кровь может вызывать острые симптомы, вплоть до септического шока, хотя и в меньшей степени.

ЭТ отделяется от клетки при ее разрушении и способен из полости кишечника проникать в кровь [16]. Расчетные данные свидетельствуют о том, что каждый человек постоянно контактирует с граммовыми количествами ЭТ, а его уровень в крови колеблется в пределах 3–10 пг/мл [29]. В условиях целостности кишечного барьера 95% ЭТ в гидрофобной форме (лишенной полисахарида) в составе хиломикрон поступает в портальную кровь. В нормальных условиях эта эндотоксемия быстро «очищается» ретикуло-эндотелиальной системой печени, и ЭТ частично возвращается с желчью в кишечник. 5% ЭТ по портокавальным шунтам поступает в общий кровоток. Из-за гидрофобной природы его липидной области ЭТ имеет тенденцию образовывать агрегаты в плазме, которые взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности и уникальным белком плазмы, называемым липополисахарид-связывающим белком. В физиологических условиях поступивший в общий кровоток ЭТ расходуется на активирование адаптивных систем, частично депонируется в крови и жировой ткани и/или выводится выделительными системами в составе экскретов выделительных систем, т.е. с желчью, мочой, калом, потом и т.д.

В комплексе с ЭТ-связывающим белком ЭТ связывается с рецепторами CD14 мононуклеарных фагоцитов и запускает реакцию врожденного иммунитета. Но CD14 не спосо-

бен передавать сигнал ЭТ внутрь клетки, т.к. он не пересекает клеточную мембрану. Именно поэтому он передает сигнал на TLR-подобные рецепторы, которые доставляют этот сигнал внутрь клетки, тем самым инициируя специфическую серию клеточных реакций.

В конце XX — начале XXI в. особенности взаимодействия ЭТ с иммунной системой привлекли большое внимание с позиции его возможного влияния на формирование аллергических заболеваний и, прежде всего, бронхиальной астмы. Согласно гипотезе, сформулированной в 1989 г. Дэвидом Стреченом, британским профессором-эпидемиологом, причиной увеличения частоты развития аллергических болезней является снижение микробной антигенной нагрузки на организм ребенка в связи с уменьшением размера семьи и улучшением жизненных условий. Ранние версии этой гипотезы относились к воздействию микробов в целом, но в последующем их применили к определенному набору видов микробов, которые эволюционировали вместе с людьми, прежде всего, грамотрицательными бактериям. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что постоянное воздействие их ЭТ во время беременности и раннего младенчества связано с более низкой распространенностью атопии и астмы у детей [37, 42]. Gehring и соавт. (2008) в ходе второго этапа международного многоцентрового исследования по астме и аллергии у детей (ISAAC II) при анализе данных 840 детей в возрасте 9–12 лет из шести центров в Великобритании, Швеции, Новой Зеландии, Италии и Албании выявили достоверную отрицательную корреляционную связь между уровнем ЭТ в жилых помещениях, развитием аллергической астмы и появлением хрипов [36]. Исследование PASTURE предоставило убедительные данные о том, что дети в фермерских хозяйствах подвергаются усиленному воздействию плесени и актиномицетов [39], создающих высокий уровень ЭТ в окружающей среде. Кроме того, ЭТ содержится в сыром молоке, употребление которого увеличивает экспрессию рецепторов врожденного иммунитета — TLR-рецепторов 7-го и 8-го типов [32]. Воздействие сырого молока и более низкая атопическая сенсibilизация также были связаны с более высоким нормативным уровнем в крови регуляторных Т-клеток [31].

Сравнительно недавно было показано, что ЭТ может быть ключевой молекулой, опосредующей астмозащитные свойства *Acinetobacter Iwoffii* F78 [20]. Наличие генотипа 159TT рецепторов к ЭТ (CD14) снижает в четыре раза

риск атопии и астмы [30]. Эти данные показывают, что воздействие факторов окружающей среды и в первую очередь ЭТ при беременности и в раннем детстве снижает порог реактивности иммунной системы на аллергены как на уровне активации рецепторов врожденного иммунитета, так и на уровне эпигенетических механизмов. Пренатальное воздействие данных грамотрицательных бактерий приводит к протекции развития астмы у потомства путем эпигенетической регуляции, предполагающей раннее взаимодействие между генами и бактериями окружающей среды.

В то же время, несмотря на большую доказательную базу, подтверждающую «гигиеническую» гипотезу, в настоящее время накапливается все больше научных данных, свидетельствующих о том, что бактериальная колонизация и инфекция грамотрицательными микроорганизмами (*Haemophilus influenza* и *Moraxella catarrhalis*), образующими ЭТ, связана с повышенным риском развития персистирующих хрипов и детской астмы [26]. Особенно высокая распространенность бактериальной колонизации дыхательных путей с высоким уровнем ЭТ в дыхательных путях была обнаружена у пациентов с преобладанием нейтрофильного характера воспаления [41].

Впервые взаимосвязь между ЭТ грамотрицательной флоры и бронхообструктивным синдромом была обнаружена отечественными учеными около 30 лет назад и нашла свое подтверждение в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [1, 2, 17, 22]. Экспериментальными исследованиями ученых из Южной Кореи была доказана взаимосвязь между дозой ингалированного ЭТ и фенотипом бронхиальной астмы: низкие дозы ЭТ активируют Т2-иммунный ответ и приводят к эозинофилии и продукции аллерген-специфического IgE; высокие дозы ЭТ индуцируют Т1-зависимое воспаление и нейтрофилию. При этом оба фенотипа бронхиальной астмы сопровождаются существенным повышением бронхиальной гиперреактивности [28].

Анализ состояния эндотоксинемии при бронхиальной астме у детей показал, что в период обострения отмечается увеличение уровня плазменного эндотоксина как при атопической, так и при неатопической форме. Выявлено также, что с уровнем эндотоксина в плазме крови связана тяжесть заболевания, частота приступов и их продолжительность [10, 15].

В последние годы особое внимание исследователей привлекают локальные события, происходящие на слизистой оболочке дыхательных

путей, которая является критическим местом действия бактериальных ЭТ [40]. Местные и системные воспалительные реакции после ингаляции ЭТ были изучены как у здоровых лиц, так и у больных бронхиальной астмой. Ингаляция ЭТ (и в норме, и при бронхиальной астме) через 4–8 часов приводила к лейкоцитозу и нейтрофилии в периферической крови с последующим повышением концентрации С-реактивного белка через 24 часа [34]. Через 6 часов после вдыхания ЭТ были выявлены высокие концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в бронхоальвеолярном лаваже, активация эффекторных клеток (макрофагов и эпителиальных клеток) и хемокинов (ИЛ-8, MCP-1). После ингаляции 100 мг ЭТ число нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличивалось в 100 раз. Ингаляционный ЭТ вызывал приток эозинофилов в носовые ходы, увеличивал концентрацию эозинофильного катионного белка в мокроте.

При ингаляционных аллерген-индуцированных реакциях ЭТ может действовать как адъювант аллергенов, увеличивая продукцию цитокинов, усиливая эозинофильное воспаление дыхательных путей и тем самым усугубляя аллергическую астму [33].

Таким образом, в настоящее время исследователи склоняются к тому, что ЭТ грамотрицательных бактерий индуцирует воспалительный процесс в легких и приводит к увеличению концентрации в респираторном тракте многочисленных воспалительных медиаторов, молекул адгезии, цитокинов и хемокинов, повышает концентрацию нейтрофилов в легочном экстрацеллюлярном матриксе. С провоспалительными свойствами ЭТ связывают его участие в формировании хронического воспаления и гиперреактивности бронхов [7, 11, 25, 35]. Причем доказано усиление гиперреактивности бронхов при ингаляции ЭТ как при аллергической, так и неаллергической бронхиальной астме, в то время как у здоровых лиц влияние ЭТ на развитие гиперреактивности не зарегистрировано.

Существует индивидуальная вариация ответа на ЭТ: воздействие ЭТ, присутствующего в домашней пыли, может оказывать как профилактическое действие, так и утяжелять течение БА, atopических и других заболеваний респираторного тракта. ЭТ стимулирует дендритные клетки, что приводит к повышению продукции ИЛ-12 (важный цитокин, влияющий на дифференциацию наивных CD4⁺ Т-клеток в клетки Th1-типа). У некоторых новорожденных существует дефект этого механизма, что в результате приводит к сохранению клеток Th2-типа,

секреции ИЛ-4, продукции IgE В-клетками и развитию аллергических заболеваний.

Интегральный эффект ЭТ в значительной мере зависит от состояния ЭТ-нейтрализующих систем, к которым относят эвакуаторную и слизеобразующую функции кишечника, MALT-систему, печень, клеточные и гуморальные ЭТ-связывающие механизмы. Гуморальные ЭТ-связывающие механизмы включают естественные антиэндотоксиновые антитела, ЭТ-связывающий белок, растворимые CD14 рецепторы, острофазовые реактанты (арилэстераза, С-реактивный белок, амилоид А), лизоцим, липопротеиды высокой плотности, интерферон, лактоферрин, альбумин, апопротеины (ApoB, ApoA-I, ApoE), фибронектин, гликопротеины (CAP18, CAP33), антитела к Re-гликопептиду. Срыв этих механизмов приводит к накоплению избыточных количеств ЭТ в организме и формированию эндотоксической агрессии (ЭА). Накопилось много данных, подтверждающих участие ЭА в развитии и прогрессировании бронхообструктивного синдрома. Доказано, что патологический эффект ЭТ у детей, больных ОРВИ, осложнившейся бронхообструктивным синдромом, опосредуется ЭТ-перегруженными (гиперактивированными) гранулоцитами. Этот тип гранулоцитов способен повреждать близлежащие стромальные и паренхиматозные структурные элементы бронхиальной и легочной систем.

Важнейшей причиной ЭА являются нарушения микробного ландшафта кишечника, которые сопровождаются повышенным накоплением ЭТ и увеличением проницаемости эпителиального барьера кишечника. Дисбиотические изменения могут способствовать развитию аллергии и многими другими способами, например, срывом регуляции иммунного ответа. При бронхиальной астме у детей кишечный дисбактериоз наблюдается в 76% случаев при легком, 83% — среднетяжелом, 80% — тяжелом течении. У взрослых он имеется у 100% больных даже с легким и средним течением заболевания. Бронхиальная астма с дисбиозом 2 степени сопровождается значительным снижением функции внешнего дыхания и активацией воспалительного процесса [3, 12, 17]. Дисбиоз, даже в субкомпенсированной форме, приводит к накоплению в кишечнике продуктов неполного переваривания, которые усиливают проницаемость кишечника и увеличивают транслокацию ЭТ в кровоток.

Показано также, что повышенный риск развития детской астмы связан, в частности, с уменьшением количества бактерий четырех ро-

дов — *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia* — в кишечной микробиоте младенцев в возрасте 3 месяца. Как правило, это состояние сохраняется у них и после года [5, 18]. Первые 100 дней жизни, по-видимому, являются ранним «критическим окном» жизни, в течение которого микробный дисбиоз оказывает большое влияние на развитие IgE-опосредованной гиперчувствительности у человека [21]. Справедливо и обратное — адекватное созревание микробиома кишечника в этот период может защитить этих предрасположенных детей от развития астмы [43].

Устойчивая связь между кишечным дисбиозом и аллергическим поражением дыхательной системы объясняется тем, что слизистые оболочки этих двух систем могут через лимфатические пути обмениваться микроорганизмами, их метаболитами, а также различными факторами, причастными к иммунной системе, поэтому нарушения, возникающие в кишечном иммунитете, оказывают негативное влияние на иммунитет в легких.

Учитывая данные, полученные по оси кишечник–легкие, в настоящее время активно изучается возможность модификации кишечного микробиома с достижением его оптимального влияния на иммунитет у детей с высоким риском развития астмы [8, 23]. Такие подходы могут стать основой новой стратегии раннего профилактического вмешательства.

Используемые при этом пробиотики должны обладать свойствами иммуностимуляции (стимуляция клеточного звена иммунного ответа, индукция синтеза интерферонов, интерлейкинов и иммуноглобулинов) и иммуносупрессии (устранение патогенных бактерий, вызывающих воспаление, за счет проявления антагонистической активности и способности к адгезии). Примером таких пробиотиков является штамм *Bifidobacterium longum subsp. longum* GT15 с иммуномодулирующей активностью.

Определенную пользу могут принести пробиотики с антиоксидантной активностью, направленной на восстановление здоровья в стрессорных условиях. Пример: штамм *L. brevis* 47f, содержащий гены синтеза и метаболизма соединений с антиоксидантной активностью.

И, наконец, с учетом того, что ЭТ грамотрицательной микрофлоры — облигатный фактор патогенеза БА, независимо от фенотипа воспаления и входных ворот (через ЖКТ или ингаляционно), обязательными являющимися способы борьбы с эндотоксиновой агрессией. К ним от-

носится еще недостаточно оцененный в аллергологии, в частности, в астмологии, метод энтеросорбции [13, 14]. Его применение полезно и необходимо, т.к. обеспечивает достоверный дезинтоксикационный эффект, способствует устранению клинических симптомов, отклонений лабораторных показателей, облегчает течение аллергических заболеваний и уменьшает количество приступов бронхиальной обструкции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author states that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. и др. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. Патогенез. 2019; 17(1): 4–17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4.
2. Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей. Казанский медицинский журнал. 1992; 73(2): 8–12. EDN HLQAP.
3. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М. и др. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. В сборнике: Материалы XXVI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 11–3.
4. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
5. Закиров Ф.Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(4): 86–97.
6. Здоровенко Г.М., Здоровенко Е.Л. Липополисахариды *Pseudomonas syringae*. Структура и иммунологические и химические характеристики как основа классификации штамма. Микробиология. 2010; 79(1): 52–62.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 62–83.
8. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абасова З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
9. Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека. БОНЦ УрО

- ПАН. 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-kishechnoy-mikroflory-v-fiziologii-i-patologii-cheloveka> (дата обращения: 17.04.2022)
10. Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинемии. *Фарматека*. 2017; 1(334): 46–9.
 11. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(1): 291.
 12. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. *ЕААСИ-2018. Педиатр*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110.
 13. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П. и др. Возможности энтеросорбции при лечении подростков с бронхиальной астмой. В сборнике: *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции*. 2017: 296–306.
 14. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е. и др. Влияние коррекции микробиоты на частоту рецидивов бронхиальной астмы у детей. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(1): 73–4.
 15. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В. и др. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017; 4 (65): 30–4.
 16. Опарина О.Н. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в адаптации к физическим нагрузкам. Дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2005: 244.
 17. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. и др. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция*. М.; 2019: 323–36.
 18. Arrieta M.C., Sadarangani M., Brown E.M. et al. A humanized microbiota mouse model of ovalbumin-induced lung inflammation. *Gut microbes*. 2016; 7(4): 342–52. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182293>.
 19. Coats S.R., Pham T.T., Bainbridge B.W. et al. MD-2 mediates the ability of tetra-acylated and penta-acylated lipopolysaccharides to antagonize *Escherichia coli* lipopolysaccharide at the TLR4 signaling complex. *J Immunol*. 2005; 175(7): 4490–8. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4490.
 20. Debarry J., Hanuszkiewicz A., Stein K. et al. The allergy-protective properties of *Acinetobacter lwoffii* F78 are imparted by its lipopolysaccharide. *Allergy*. 2010; 65(6): 690–7. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02253.x. Epub 2009 Nov 11.
 21. Dotterud C.K., Storrø O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3): 616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x. Epub 2010 Jun 9.
 22. Doyen V., Kassenger Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1): 33–8. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0.
 23. Durack J., Kimes N.E., Lin D.L. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 707. DOI: 10.1038/s41467-018-03157-4. PMID: 29453431
 24. Feehley T., Belda-Ferre P., Nagler C.R. What's LPS got to do with it? a role for gut LPS variants in driving autoimmune and allergic disease. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 572–4. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.025.
 25. Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1680–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02239-x.
 26. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Baan R. et al. Does a single dose of the phosphodiesterase 4 inhibitor, cilomilast (15 mg), induce bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16(2): 115–20. DOI: 10.1016/S1094-5539(02)00172-4.
 27. Hansbro P.M., Kim R.Y., Starkey M.R. et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 41–62. DOI: 10.1111/imr.12543. PMID: 28658552.
 28. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G. et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*. 2007; 17(8): 5375–82. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375.
 29. Leone S., Silipo A., Nazarenko L. et al. Molecular structure of endotoxins from Gram-negative marine bacteria: an update. *Marine drugs*. 2007; 5(3): 85–112. <https://doi.org/10.3390/md503085>.
 30. Leynaert B., Guilleud-Bataille M., Soussan D. et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 658–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015. Epub 2006 Jul 28.
 31. Lluís A., Depner M., Gaugler B. et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 551–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034.
 32. Loss G., Bitter S., Wohlgensinger J. et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(2): 523–30.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.049.
 33. Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T. Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. *J Immunol*. 2002; 169(7): 3801–10. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3801.

34. Michel O., Dentener M., Corazza F. et al. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(5): 797–804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249.
35. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2): 319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
36. Rabe K.F., Watz H., Baraldo S. et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(11): 827–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X. Epub 2018 Sep 14. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Oct 12.
37. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
38. Rosenfeld Y., Sahl H.G., Shai Y. Parameters involved in antimicrobial and endotoxin detoxification activities of antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2008; 47(24): 6468–78. DOI: 10.1021/bi800450f. Epub 2008 May 23.
39. Roussel S., Sudre B., Reboux G. et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ Res.* 2011; 111(6): 744–50. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002. Epub 2011 May 19.
40. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106–10. DOI: 10.1126/science.aac6623.
41. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62(3): 211–8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358. Epub 2006 Jul 14.
42. Sordillo J.E., Hoffman E.B., Celedón J.C. et al. Multiple microbial exposures in the home may protect against asthma or allergy in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(6): 902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03509.x. Epub 2010 Apr 13.
43. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2018; 9(1): 704.
44. Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E. et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016; 165(4): 842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016; 165(6): 1551.
2. Anohin V.A., Bulatova G.R., Krupnik A.N., Yakovlev MYu. Sistemnaya endotoksinemiya i bronhoobstruktivnyj sindrom pri ostroj respiratornoj virusnoj infekcii u detej [Systemic endotoxemia and broncho-obstructive syndrome in acute respiratory viral infection in children]. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 1992; 73(2): 8–12. EDN HLQAI. (in Russian).
3. Bojcova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M. i dr. Formirovanie pishchevoj allergii u detej, rozhdennoj ot materej s bronhial’noj astmoj [Formation of food allergy in children born to mothers with bronchial asthma]. V sbornike: *Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG “Aktual’nye problemy abdominal’noj patologii u detej”.* 2019; 11–3. (in Russian).
4. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
5. Zakirov F.R., Shestakova M.D. Bronhial’naya astma i zabollevaniya zheludочно-kishechnogo trakta u detej [Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children]. *Mekhanizmy vzaimosvyazi. Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2020; 2(4): 86–97. (in Russian).
6. Zdorovenko G.M., Zdorovenko E.L. Lipopolisaharidy *Pseudomonas syringae*. Struktura i immunologicheskie i himicheskie harakteristiki kak osnova klassifikacii shtamma [lipopolysaccharides of *Pseudomonas syringae*. Structure and immunological and chemical characteristics as the basis of strain classification]. *Mikrobiologiya.* 2010; 79(1): 52–62. (in Russian).
7. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial’naya astma i ozhirenie u detej. Mekhanizmy vzaimosvyazi [Bronchial asthma and obesity in children. interconnection mechanisms]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 62–83. (in Russian).
8. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii [Immunocorrection in Pediatrics]. Moskva: *Medicina dlya vsekh*; 2001. (in Russian).
9. Lihoded V.G. Rol’ endotoksina kishechnoj mikroflory v fiziologii i patologii cheloveka [The role of intestinal microflora endotoxin in human physiology and pathology]. *BONC UrO RAN.* 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-kishechnoy-mikroflory-v-fiziologii-i-patologii-cheloveka> (data obrashcheniya: 17.04.2022). (in Russian).
10. Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Sulejmanova Z.Ya. Effektivnost’ enterosorbicii u detej s bronhial’noj astmoj, protokayushchej v usloviyah endotoksinemii [Efficiency

REFERENCES

- of enterosorption in children with bronchial asthma occurring under conditions of endotoxemia]. *Farmateka*. 2017; 1 (334): 46–9. (in Russian).
11. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya i bronhial'naya astma u detej [Food allergies and bronchial asthma in children]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 291. (in Russian).
 12. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoj konceptual'noj platformy v astmologii [Formation of a new conceptual platform in asthmology]. *EAACI-2018. Pediatr*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110. (in Russian).
 13. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P. i dr. Vozmozhnosti enterosorbicii pri lechenii podrostkov s bronhial'noj astmoj [Possibilities of enterosorption in the treatment of adolescents with bronchial asthma]. V sbornike: *Sovremennye problemy podrostkovoj mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi* Sbornik trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. 2017: 296–306. (in Russian).
 14. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Vliyanie korrekcii mikrobioty na chastotu recidivov bronhial'noj astmy u detej [Influence of microbiota correction on the frequency of relapses of bronchial asthma in children]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3 (1): 73–4. (in Russian).
 15. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V. Kishechnaya mikrobiota u detej s bronhial'noj astmoj [Gut microbiota in children with bronchial asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2017; 4(65): 30–4. (in Russian).
 16. Oparina O.N. Rol' endotoksina kishhechnoj mikroflory v adaptacii k fizicheskim nagruzkam [The role of endotoxin of the intestinal microflora in adaptation to physical stress]. *Dis. ... d-ra biol. nauk. M.*; 2005: 244. (in Russian).
 17. Havkin A.I., Kosenkova T.V., Bojcova E.A. i dr. Mikrobiota kishhechnika kak epigeneticheskij faktor formirovaniya pishchevoj allergii [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergy]. V knige: *Kishechnaya mikrobiota u detej: norma, narusheniya, korrekciya*. Moskva; 2019: 323–36. (in Russian)
 18. Arrieta M.C., Sadarangani M., Brown E.M. et al. A humanized microbiota mouse model of ovalbumin-induced lung inflammation. *Gut microbes*. 2016; 7(4): 342–52. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182293>.
 19. Coats S.R., Pham T.T., Bainbridge B.W. et al. MD-2 mediates the ability of tetra-acylated and penta-acylated lipopolysaccharides to antagonize Escherichia coli lipopolysaccharide at the TLR4 signaling complex. *J Immunol*. 2005; 175(7): 4490–8. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4490.
 20. Debarry J., Hanuszkiewicz A., Stein K. et al. The allergy-protective properties of Acinetobacter lwoffii F78 are imparted by its lipopolysaccharide. *Allergy*. 2010; 65(6): 690–7. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02253.x. Epub 2009 Nov 11.
 21. Dotterud C.K., Storø O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3): 616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x. Epub 2010 Jun 9.
 22. Doyen V., Kassenger Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1): 33–8. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0.
 23. Durack J., Kimes N.E., Lin D.L. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 707. DOI: 10.1038/s41467-018-03157-4. PMID: 29453431
 24. Feehley T., Belda-Ferre P., Nagler C.R. What's LPS got to do with it? a role for gut LPS variants in driving autoimmune and allergic disease. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 572–4. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.025.
 25. Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1680–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02239-x.
 26. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Baan R. et al. Does a single dose of the phosphodiesterase 4 inhibitor, cilomilast (15 mg), induce bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16(2): 115–20. DOI: 10.1016/S1094-5539(02)00172-4.
 27. Hansbro P.M., Kim R.Y., Starkey M.R. et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 41–62. DOI: 10.1111/imr.12543. PMID: 28658552.
 28. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G. et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*. 2007; 178(8): 5375–82. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375.
 29. Leone S., Silipo A., Nazarenko L. et al. Molecular structure of endotoxins from Gram-negative marine bacteria: an update. *Marine drugs*. 2007; 5(3): 85–112. <https://doi.org/10.3390/md503085>.
 30. Leynaert B., Guilleud-Bataille M., Soussan D. et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 658–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015. Epub 2006 Jul 28.
 31. Lluís A., Depner M., Gaugler B. et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 551–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034.
 32. Loss G., Bitter S., Wohlgensinger J. et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(2): 523–30.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.049.

33. Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T. Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. *J Immunol.* 2002; 169(7): 3801–10. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3801.
34. Michel O., Dentener M., Corazza F. et al. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(5): 797–804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249.
35. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2): 319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
37. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
38. Rosenfeld Y., Sahl H.G., Shai Y. Parameters involved in antimicrobial and endotoxin detoxification activities of antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2008; 47(24): 6468–78. DOI: 10.1021/bi800450f. Epub 2008 May 23.
39. Roussel S., Sudre B., Reboux G. et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ Res.* 2011; 111(6): 744–50. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002. Epub 2011 May 19.
40. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106–10. DOI: 10.1126/science.aac6623.
41. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62(3): 211–8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358. Epub 2006 Jul 14.
42. Sordillo J.E., Hoffman E.B., Celedón J.C. et al. Multiple microbial exposures in the home may protect against asthma or allergy in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(6): 902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03509.x. Epub 2010 Apr 13.
43. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2018; 9(1): 704.
44. Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E. et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016; 165(4): 842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016; 165(6): 1551.

DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
УДК [616.5+616.2]-615

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫМ СИНДРОМОМ

© Зоя Васильевна Нестеренко¹, Юлия Андреевна Моисеевкова²,
Ольга Михайловна Ащепкова², Екатерина Эдуардовна Журавская²,
Михаил Сергеевич Трухманов¹, Насиба Саидмурадова¹, Гузель Сеитниязова¹,
Бахара Джумаева¹, Нурбек Худойкулов¹

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

² Детская городская больница № 2 Св. Марии Магдалины. 199053, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 2-я линия, д. 47

Контактная информация: Зоя Васильевна Нестеренко — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. XXI век обозначен Всемирной организацией здравоохранения как «век аллергии», а само заболевание — «эпидемия». Согласно последним данным, 30% населения Европы страдает аллергическими заболеваниями, и значимое место среди них занимают бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия. Большие успехи в аллергологии — достижения в области молекулярной биологии, применение омиксных технологий — позволили значительно усовершенствовать диагностику и лечение аллергопатологии, однако у части пациентов, несмотря на получаемую терапию, не достигается контроль заболевания. Формируются осложнения, снижается качество жизни, остается высокой смертность у больных бронхиальной астмой. Произошедшие изменения в понимании патогенеза иммунного ответа при аллергии позволили разработать новые подходы в терапии. К настоящему времени для лечения пациентов с тяжелым течением аллергических заболеваний в Российской Федерации зарегистрированы несколько биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб), способных уменьшать тяжесть клинических проявлений, частоту обострений болезней и способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов. Однако лечение биологическими препаратами не является успешным у всех пациентов и должно назначаться в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями, дифференцированно, строго индивидуально. В статье приводится клинический случай тяжелого аллергического заболевания с дерматореспираторным синдромом, когда таргетное использование биопрепарата дупилумаб позволило значительно улучшить состояние пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; атопический дерматит; подростки; биологическая терапия; дупилумаб.

EXPERIENCE OF USING A BIOPREPARAT IN THE TREATMENT OF ATOPIC DISEASE WITH DERMATORESPIRATORY SYNDROME

© Zoia V. Nesterenko¹, Yulia A. Moiseenkova², Olga M. Ashchepkova²,
Ekaterina E. Zhuravskaya², Mikhail S. Trukhmanov¹, N. Saidmuradova¹, G. Seitniyazova¹,
B. Dzhumaeva¹, N. Khudoykulov¹

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

² Children's City Hospital N 2 of St. Mary Magdalene. 199053, Saint-Petersburg, Vasilyevsky Island, 2nd line, 47

Contact information: Zoia V. Nesterenko — MD, PhD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. E-mail: zvnesterenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Received: 19.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The XXI century is designated by the World Health Organization as the “age of allergy”, and the disease itself is designated as an “epidemic”. According to the latest data, 30% of the European population suffers from allergic diseases, and a significant place among them is occupied by bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies. Great advances in allergology. advances in the field of molecular biology, the use of omics technologies, have made it possible to significantly improve the diagnosis and treatment of allergic pathology, however, in some patients, despite the therapy received, disease control is not achieved. Complications are formed, the quality of life is reduced, and mortality remains high in patients with bronchial asthma. Changes in the understanding of the pathogenesis of the immune response in allergies have made it possible to develop new approaches to therapy. To date, several biological drugs have been registered in the Russian Federation for the treatment of patients with severe allergic diseases (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab and dupilumab), which can reduce the severity of clinical manifestations, the frequency of exacerbations of diseases and contribute to a significant improvement in the quality of life of patients. However, treatment with biological drugs is not successful in all patients and should be prescribed in strict accordance with current clinical guidelines, differentiated, strictly individually. The article presents a clinical case of a severe allergic disease with dermatorespiratory syndrome, when the targeted use of the biologic drug dupilumab significantly improved the patient’s condition.

KEY WORDS: bronchial asthma; atopic dermatitis; adolescents; biological therapy; dupilumab.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии у детей, представленные в виде атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) у одного и того же пациента, ранее в практике врача-аллерголога обозначали как дерматореспираторный синдром. Данный термин не входит в рубрику официальной классификации болезней. Однако в структуре заболеваемости именно сочетание у одного пациента аллергических и респираторных проявлений составляет 35–40% [5].

Атопический фенотип, характеризующийся дерматореспираторными проявлениями, формируется у детей с первых лет жизни. При этом АД часто развивается первым, предшествуя развитию БА. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям наблюдается у 63,8–70% таких детей. Одной из особенностей дерматореспираторного синдрома у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к большой группе различных аллергенов, что также обуславливает непрерывно рецидивирующее течение данного фенотипа. На тяжесть течения АД влияют возраст дебюта заболевания, наличие мультиморбидности — сопутствующих коморбидных аллергических

состояний, а также темпы прогрессирования болезни [2, 5, 9].

Атопический дерматит — мультифакториальное заболевание, имеющее в своей основе генетическую предрасположенность к аллергическим болезням, сложный иммунный механизм развития воспаления в органе-мишени — коже и характеризующееся типичными клиническими проявлениями в виде высыпаний, сильнейшим кожным зудом. При тяжелых формах АД развивается вторичная инфекция — бактериальная, грибковая, вирусная [13, 15].

АД с дебютом в раннем детском возрасте характеризуется нарушением барьерной функции кожи с активным воздействием факторов внешней среды (аллергенов) и активацией системы врожденного иммунитета. Активация Т2-лимфоцитов способствует развитию активного Т2-воспаления кожи. Дети с АД имеют очень высокий риск развития БА, а пациенты с неконтролируемой персистирующей астмой — более высокий риск развития заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление [3, 10].

В последние десятилетия рост заболеваемости и тяжести БА вызывает тревогу во всем мире. По данным экспертов GINA, от БА ежегодно умирают более 250 тыс. человек. Проводится большое количество исследований по изучению причин и механизмов развития заболевания с использованием новейших методов

молекулярной аллергологии. Однако более половины больных БА, получающих современное адекватное лечение, не имеют контроля заболевания, так как лечение биологическими препаратами успешно не у всех пациентов и должно назначаться дифференцированно, с учетом установленного фено- и эндотипа заболевания [8], а также возраста [7].

БА условно подразделяется на два эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, как правило, — проявление Т2-эндотипа, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа — ILC2 (неатопическая эозинофильная астма) [1, 8, 10, 12].

Фенотип — это определенные внешние характеристики пациента, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Эндотип определяется отличительным функциональным или патобиологическим механизмом. Особенно важно определение фено-эндотипа в направленной терапии, в том числе биотерапии, тяжелого течения atopической патологии. Часто БА ассоциируется с аллергическим ринитом (АР), пищевой аллергией. Неконтролируемая персистирующая астма представляет собой большую экономическую нагрузку и относится к группе высокого риска летального исхода [1, 8, 10].

Федеральные клинические рекомендации 2020 г. и международная программа GINA рекомендуют рассмотреть вопрос о терапии данной группой препаратов на 5-й ступени лечения БА, при отсутствии контроля после использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов, тиотропиума бромида или системных глюкокортикостероидов (ГКС) [1, 11].

В практической аллергологии приобретает опыт использования биопрепаратов: анти-иммуноглобулин (Ig) E, анти-интерлейкин (ИЛ)-препаратов. С 2019 г. активно применяется дупилумаб (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело изотипа IgG4, блокирующее эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством специфического связывания с ИЛ-4Rα — общей субъединицей гетеродимерных рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13) [6, 10, 14].

ИЛ-4 и ИЛ-13 выступают в качестве основных факторов аллергического воспаления 2-го типа, активируя тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и индуцируя множественные медиаторы: IgE, гиста-

мин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины, включая эотаксин, участвующих в воспалении этого типа. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрацию многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (эотаксин), а также уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) — маркер воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в т.ч. гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [10, 12].

В настоящее время распространенность симптомов БА среди детей и подростков в возрасте 13–14 лет сохраняется на высоком уровне, что порождает социально-экономические проблемы, ведет к низкой успеваемости в школе из-за частых пропусков занятий, ограничению физической нагрузки, развитию депрессивных состояний [5]. Применение дупилумаба позволяет снизить у детей с тяжелой БА частоту тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и/или посещениям отделений неотложной помощи. Препарат назначается пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом БА или пациентам с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови). Лечение проводится со следующим режимом дозирования: 200 мг 1 раз в 2 недели и 300 мг 1 раз в 2 недели (в зависимости от массы тела — более 60 кг или равно 60 кг) [12].

Терапия дупилумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД способствовала быстрому и устойчивому снижению выраженности симптомов, а также существенному улучшению качества жизни. Зарегистрировано значимое уменьшение чувства зуда, а также симптомов тревожности и депрессии. Эффективность препарата сохранялась на протяжении 52-недельного периода лечения. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости дупилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД [4, 14].

Назначение биологической терапии основывается на подтверждении atopического заболевания, оценки факторов, препятствующих контролю над заболеванием, определении atopического статуса, уровня аллергического воспаления, оценки возможного риска использования биопрепаратов. Далее, при положительной оценке возможности применения биопрепарата осуществляется выбор моноклонального антитела, рассчитываются доза и кратность приема.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Подросток Л., 17 лет, рост 167 см, масса тела 60 кг.

Поступил в аллергологическое отделение Детской городской больницы № 2 Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга в марте 2022 г. для проведения планового обследования в связи с получением биопрепарата дупилумаба, назначенного вследствие непрерывно рецидивирующих atopических заболеваний: atopического дерматита, atopической формы бронхиальной астмы, аллергического ринита.

Анамнез заболевания и лечения: от первой беременности, первых срочных родов, масса тела при рождении 3650 г; длина тела — 51 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Аллергологический анамнез отягощен. В месячном возрасте проведено оперативное вмешательство по поводу пилоростеноза. С первого месяца жизни стали беспокоить проявления atopического дерматита (находился на искусственном вскармливании), частые бронхиты, протекавшие с обструкцией. В два года установлен диагноз «бронхиальная астма». Наблюдался детским аллергологом, дерматологом. Получал базисную терапию ингаляционными кортикостероидами, спазмолитическую при приступах — сальбутамол в ингаляциях; с четырех лет назначена комбинированная терапия ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в сочетании с бета 2-агонистами пролонгированного действия (формисонид); в лечении АР использовались антигистаминные препараты, топические стероиды (назонекс); АД — локально скин-кап, элидел на фоне гипоаллергенной диеты без существенного эффекта.

Неоднократно лечился в стационарах Детской городской больницы № 1 и Детской городской больницы № 2 Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга, а также в клинике кожных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. С 2010 г. была оформлена инвалидность в связи с тяжелым непрерывно рецидивирую-

щим течением АД, БА, АР, высоким уровнем IgE, эозинофилов в периферической крови. С 2015 по 2017 г. проведено 4 сеанса плазмафереза с незначительным эффектом.

В феврале 2018 г. после перенесенной ветряной оспы отмечалось значительное ухудшение состояния в связи с обострением БА, АД. Находился в палате интенсивной терапии. Была выражена одышка даже при небольшой физической нагрузке (при смехе) в связи с бронхообструкцией; изменения на коже: распространенное поражение кожи с преимущественной локализацией на лице, конечностях, туловище в виде эритематозно-сквамозных очагов с множественными эскориациями, с серозно-гнойными корками. На коже суставных сгибов, тыла кистей — папулезная инфильтрация, лихенификация, гнойные корки. К базисной терапии был присоединен перорально преднизон (90 мг/сутки), получен некоторый клинический эффект, однако формирование синдрома Кушинга вызвало необходимость снижения дозы преднизона, на фоне которого состояние вновь ухудшилось. Назначена цитостатическая терапия циклоспорином А (250 мг/сутки). Результаты лечения были весьма незначительны. Состояние больного оставалось тяжелым, беспокоили частые обострения atopии, уровень IgE был постоянно очень высоким, держалась эозинофилия.

В феврале 2020 г. при очередном ухудшении состояния подростка возникла необходимость в назначении биотерапии в виде дупилумаба, относящегося к высокотехнологичной терапии и требующего индивидуальной закупки. Обращение в Комитет здравоохранения позволило включить пациента с августа 2021 г. в участие реализации программы клинических исследований фазы III использования препарата дупилумаб у детей и взрослых с АД. Диагноз пациента: atopический диффузный дерматит (поливалентная сенсибилизация), тяжелое непрерывно рецидивирующее течение с ранним дебютом, период обострения. Бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение, частично контролируемая, период нестойкой ремиссии. Аллергический ринит, непрерывно рецидивирующий, период обострения. Хронический гастродуоденит, поверхностный, распространенный (Hr+++); период обострения, рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей. Было проведено обследование. Установлен высокий уровень IgE — 4–12 тыс. Кг/мл; эозинофилия в периферической крови — 7–8%. На рентгенограмме органов грудной клетки — усиление легочного

рисунка, уплотнение корней легких, подчеркнута горизонтальная плевра справа, отмечается завуалированность диафрагмального синуса.

С марта 2021 г. подросток получает дупилумаб по 200 мг 1 раз в 2 недели. Эффект препарата оценивается как положительный с уменьшением числа обострений всех atopических проявлений, снижением уровня общего IgE в крови (722 Кг/мл).

При обследовании в марте 2022 г. у больного были жалобы на незначительное покашливание по утрам, что позволяет ему практически отказаться от применения симбикорта, вести активный образ жизни, заниматься в секции волейбола 3 раза в неделю. Поражение кожи сохраняется в виде гиперемии с лихенификацией на лице, шее. На остальной поверхности кожи отмечается лихенификация с микротрещинками и расчесами. При перкуссии легких — легочной звук, при аускультации — жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Уровень эозинофилов в крови — 9%. Показатели ФВД без отклонения от нормы.

Учитывая вышеизложенное, у пациента был установлен atopический синдром, относящийся к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям (ИОВЗ).

Под ИОВЗ понимают группу болезней, характеризующихся нарушением иммунной регуляции, формированием хронического воспаления и повреждением тканей, ассоциированного с Т-хелперами второго типа (Th2). У подростка наблюдается atopический фенотип аллергического заболевания, характеризующийся дерматореспираторными проявлениями [1].

В рассматриваемом случае у больного отмечались проявления персистирующего течения АД с месячного возраста с прогрессирующими изменениями. В подростковом возрасте течение заболевания резко ухудшилось, возникали рецидивы пиодермии. Пациент неоднократно был госпитализирован, получал курсы системных ГКС (парентерально, перорально), антибактериальную терапию, наружную терапию топическими ГКС, эомоленты — с кратковременным эффектом. С года отмечались приступы бронхообструкции. Диагноз БА и аллергического ринита установлен в 2 года. Тяжелое клиническое течение АД, БА (высокая активность IgE, эозинофилия в периферической крови) с частыми рецидивами, неэффективность проводимой терапии, сопутствующие рецидивирующие инфекции кожи, пиодермия, герпесвирусная инфекция, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит послужили осно-

ванием для присвоения пациенту группы инвалидности.

Назначенная наружная терапия, эомоленты, ТГКС, комбинированные средства, топические ингибиторы кальциневрина, базисная терапия БА с использованием ИКС, бета 2-агонистов пролонгированного действия; системная стероидная терапия, плазмаферез — без выраженного эффекта. Назначение циклоспорина А также не позволило контролировать АД, БА.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность в достижении контроля тяжелого течения АД, БА. В подобной ситуации резистентности к стандартному лечению можно использовать таргетную биологическую терапию дупилумабом, способным действовать на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний. В результате проведенных курсов лечения препаратом состояние больного значительно улучшилось: уменьшились высыпания, зуд, не беспокоят приступы одышки, кашля, повысилась трудоспособность, что позволило заниматься спортом. Однако сохранение изменений на коже, в крови эозинофилии, повышенного уровня IgE не позволяет прекратить курс дупилумаба.

ВЫВОДЫ

Использование биологического препарата дупилумаба позволило значительно улучшить состояние пациента с тяжелым АД, повысить качество жизни и достичь оптимального эффекта и контроля симптомов тяжелого течения БА у пациента подросткового возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации РФ. 2013–2017: 85.
2. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммуноцит и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
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. Игнатова П.Л., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы. Тер. Архив. 2020; 92(8): 95–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718.
5. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Вишнева Е.А., Елесюткина Е.Г. Тяжелый atopический синдром. Бронхиальная астма и atopический дерматит — две истории с одним главным героем. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(37): 54–66.

6. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
7. Нестеренко З.В., Бойцова Е.В., Маталыгина О.А. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения дыхательной системы у детей. Учебное наглядное пособие для студентов 3-го курса по специальности «Педиатрия». СПб.: Изд. СПбГПМУ; 2019.
8. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. <https://doi.org/10.1159/000338998>.
9. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70 (2): 338–51. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
10. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016; 15(1): 35–50. [doi.org/10.1038/nrd4624](http://dx.doi.org/10.1038/nrd4624).
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
12. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 315–23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
13. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(5): 1347–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>.
14. Rabe K.F. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(26): 2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891.
3. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E. i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detej [Features of the immune response in atopy in children]. *Pediatr.* 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103. (in Russian).
4. Ignatova P.L., Antonov V.N., Makarova E.A., Kochetkova S.A. Opyt ispol'zovaniya dipilumaba v lechenii tjazhelej bronhial'noj astmy [Experience with the use of dipilumab in the treatment of severe bronchial asthma]. *Ter. Arhiv.* 2020; 92 (8): 95–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718. (in Russian).
5. Il'ina N.I., Fedenko E.S., Vishneva E.A., Elesjutina E.G. Tjzhelyj atopicheskij sindrom. Bronhial'naja astma i atopicheskij dermatit-dve istorii s odnim glavnym gerom [Severe atopic syndrome. Bronchial asthma and atopic dermatitis — two stories with one main character]. *Jefferktivnaja farmakoterapija.* 2019; 15(37): 54–66. (in Russian).
6. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Aбаева Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii [Immunocorrection in pediatrics]. М.: Медицина для всех; 2001. (in Russian).
7. Nesterenko Z.V., Bojcova E.V., Matalygina O.A. i dr. Анатомо-физиологические особенности и методика обследования сердечно-сосудистой системы у детей. Семиотика и синдромы поражения. клинические и функциональные методы исследования [Anatomical and physiological features and methods of examination of the cardiovascular system in children. Semiotics and syndromes of defeat. Clinical and functional research methods]. *Uchebnoe nagljadnoe posobie dlja studentov 3-go kursa po special'nosti "Pediatrija"*. Sankt-Peterburg: Izd. SPbGPMU; 2019.
8. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. <https://doi.org/10.1159/000338998>.
9. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70(2): 338–51. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
10. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016; 15(1): 35–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4624>.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
12. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 315–23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
13. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway dis-

REFERENCES

1. Bronhial'naja astma u detej [Bronchial asthma in children]. *Klinicheskie rekomendacii RF.* 2013–2017: 85. (in Russian).
2. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).

- eases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(5): 1347–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>.
14. Rabe K.F. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(26): 2475–85. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1804093.
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891.

DOI: 10.56871/9459.2022.26.46.006

УДК 616.33-002.27-06-092.6+612.3-005-008.6]-053.2+611.334-073.756.8

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ФУНДАЛЬНЫХ И ПИЛОРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И ПРИЗНАКАМИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

© *Евгений Маркович Спивак*¹, *Анатолий Ильич Хавкин*^{2, 3}¹ Ярославский государственный медицинский университет. 150000, Ярославская обл., Ярославль, Революционная ул., д. 5² Научно-исследовательский клинический институт детства. 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62³ Белгородский государственный исследовательский университет. 308015, Белгородская обл., Белгород, ул. Победы, д. 85

Контактная информация: Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии научно-исследовательского клинического института детства МЗ МО. E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Поступила: 06.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена характеристике клеточных субпопуляций желез желудка при хроническом Нр-ассоциированном гастрите у детей при наличии морфологических признаков атрофии слизистой оболочки. Установлено, что частота их выявления находится в прямой зависимости от выраженности воспаления. Регресс признаков атрофии в теле желудка сопровождается резким ростом главных, значительным снижением эндокринных и уменьшением добавочных клеток. При прогрессировании атрофии наблюдается еще большее снижение числа главных, возрастет количество париетальных, добавочных и особенно эндокринных клеток. В антральном отделе при регрессе признаков атрофии восстанавливается пул париетальных клеток, снижается число эндокриноцитов, увеличивается количество добавочных клеток. Прогрессирование атрофии ассоциируется с дальнейшим уменьшением в пилорических железах популяции париетальных клеток при одновременном росте эндокринных и снижении добавочных клеток. Таким образом, характер перестройки клеточных субпопуляций одинаков как для воспаления, так и для атрофии, что дает основание считать ее неопределенной. Отсутствие истинной атрофии объясняется высоким регенеративным потенциалом слизистой оболочки желудка и отсутствием необратимого повреждения генеративной зоны при хроническом гастрите в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гастрит; железы желудка; клеточный состав; атрофия; дети.

FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE FUNDAMENTAL AND PYLORIC GLANDS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS AND SIGNS OF ATROPHY OF THE GASTRIC MUCOSA

© *Evgeny M. Spivak*¹, *Anatoly I. Khavkin*^{2, 3}¹ Yaroslavl State Medical University. 150000, Russia, Yaroslavl, Revolutionary str., 5² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region. 115093, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya str., 62³ Belgorod State Research University. 308015, Belgorod region, Belgorod, st. Victory, 85

Contact information: Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-7280

Received: 06.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The article is devoted to the characteristics of cellular subpopulations of gastric glands in chronic Hp-associated gastritis in children with morphological signs of mucosal atrophy. It was found that the frequency of their detection is directly dependent on the severity of inflammation.

Regression of signs of atrophy in the stomach body is accompanied by a sharp increase in the main, a significant decrease in endocrine and a decrease in additional cells. With the progression of atrophy, there is an even greater decrease in the number of main cells, the number of parietal, additional and especially endocrine cells will increase. In the antrum, with the regression of signs of atrophy, the pool of parietal cells is restored, the number of endocrinocytes decreases, and the number of additional cells increases. The progression of atrophy is associated with a further decrease in the population of parietal cells in the pyloric glands, with simultaneous growth of endocrine and a decrease in additional cells. Thus, the nature of the restructuring of cellular subpopulations is the same for both inflammation and atrophy, which gives reason to consider it uncertain. The absence of true atrophy is explained by the high regenerative potential of the coolant and the absence of irreversible damage to the generative zone in chronic gastritis in childhood.

KEY WORDS: chronic gastritis, gastric glands, cellular composition, atrophy, children.

ВВЕДЕНИЕ

Значимость атрофического гастрита состоит в том, что он является начальной ступенью в последовательности изменений слизистой оболочки желудка (каскаде Карреа), приводящего к канцерогенезу [7]. Несмотря на большое число исследований, посвященных этой проблеме, остается много нерешенных вопросов. Один из них — диагностика атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ). До сих пор отсутствуют единые критерии, позволяющие верифицировать данное патологическое состояние. Заключение об атрофии СОЖ можно дать только по результатам повторных патогистологических исследований в динамике [5]. Чаще всего наличие атрофии констатируют при снижении числа желез в препарате СОЖ. Однако активное воспаление сопровождается появлением смешанной клеточной инфильтрации и отеком, что приводит к раздвиганию желез, имитируя их разрежение. Поскольку нормативы числа фундальных и пилорических желез отсутствуют, такое заключение достаточно субъективно и зависит от квалификации и опыта врача. Для обозначения этого процесса используют термины «неопределенная» или «ложная» атрофия [1, 4, 8, 15]. Истинная (определенная) атрофия СОЖ чаще встречается у взрослых и пожилых пациентов, особенно при аутоиммунном гастрите [9, 10]. Многочисленные работы показывают, что в детском и подростковом возрасте истинная атрофия СОЖ — достаточно редкое явление, сопутствующее в большинстве случаев аутоиммунному [2, 3, 12–14, 16, 18, 19] гастриту или вирусному гастриту [6, 11, 17]. В связи с отсутствием четких диагностических критериев атрофии СОЖ значительный интерес представляет морфометрическое исследование клеточных субпопуляций желез желудка. Его результаты

имеют количественное выражение и, следовательно, могут объективно отражать патогистологическую картину в СОЖ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастритом при наличии признаков атрофии для совершенствования ее диагностики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено морфологическое исследование материалов гастробиопсии у 120 детей 6–15 лет с хроническим Нр-ассоциированным гастритом. Выраженность и активность воспаления СОЖ оценивали по стандартной визуально-аналоговой шкале. Срезы гастробиоптатов окрашивали гематоксилином–эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция). Определяли основные клеточные субпопуляции желез желудка, результаты выражали на 1000 эпителиоцитов СОЖ (%). Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы StatPlus 2009. Характер распределения цифровых данных анализировали с использованием признака Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий применяли критерии Стьюдента и Манна–Уитни (соответственно, при нормальном и непараметрическом распределении данных), в случае относительных величин (% или ‰) — критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что частота выявления морфологических признаков атрофии находится в прямой зависимости от выраженности воспаления (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления признаков атрофии в зависимости от выраженности воспаления (%)

Локализация	Степень атрофии	Выраженность воспалительного процесса			
		отсутствует	незначительный	умеренный	выраженный
Антральный отдел	Начальная	0,0	16,8***	40,9***	67,3***
	Умеренная	0,0	0,0	6,5*	28,3***
Тело желудка	Начальная	0,0	0,0	2,2	29,4***
	Умеренная	0,0	0,0	0,0	2,6

Примечание: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$.

Появление морфологических признаков начальной атрофии в теле желудка сопровождалось уменьшением числа главных клеток (на 22,7%, $p < 0,05$) при отсутствии значимых изменений других клеточных субпопуляций.

При морфометрическом анализе слизистой оболочки антрального отдела желудка достоверных различий клеточного состава пилорических желез в зависимости от выраженности воспаления не установлено (табл. 2).

Повторное обследование пациентов было проведено через 6 месяцев. Оно продемонстрировало разнонаправленную динамику признаков атрофии.

В теле желудка в 74,2% случаев они не регистрировались, в 20,8% случаев появились вновь, у остальных пациентов (5%) наблюдалось прогрессирование атрофии от незначительной до умеренной.

В антральном отделе у 43,3% больных наблюдался регресс или полное исчезновение признаков атрофии, у 8% пациентов они отсутствовали при первичном обследовании и появились через 6 месяцев, также в 8% случаев зафиксировано прогрессирование, у остальных (40,7%) степень атрофии оставалась прежней.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил достоверную прямую связь динамики атрофии с выраженностью воспаления, то есть при его стихании наблюдался регресс или исчезновение ее морфологических признаков ($R = +0,39$, $p < 0,05$). Прогрессирование воспалительного процесса в СОЖ, напротив, сопровождалось либо появлением признаков атрофии, либо увеличением ее степени от начальной до умеренной.

При анализе клеточного состава желез СОЖ в зависимости от динамики морфологических признаков атрофии установлена аналогичная зависимость (табл. 3).

Регресс признаков атрофии в теле желудка сопровождался резким ростом главных, значительным снижением эндокринных и уменьшением добавочных клеток. При прогрессировании атрофии наблюдалась прямо противоположная картина: продолжалось снижение

Таблица 2

Клеточный состав пилорических желез в зависимости от выраженности воспаления в антральном отделе желудка

Степень атрофии	Клетки пилорических желез		
	париетальные	эндокриноциты	добавочные
Незначительное воспаление			
Отсутствует	36 ± 12	320 ± 30	644 ± 28
Начальная	30 ± 10	348 ± 31	622 ± 30
Умеренное воспаление			
Отсутствует	40 ± 10	371 ± 20	589 ± 19
Начальная	35 ± 12	387 ± 19	578 ± 17
Умеренная	29 ± 10	402 ± 21	569 ± 28
Выраженное воспаление			
Отсутствует	19 ± 9	466 ± 34	515 ± 29
Начальная	14 ± 3	477 ± 19	509 ± 17
Умеренная	13 ± 8	442 ± 21	545 ± 25

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 3

Изменения клеточного состава желез желудка в зависимости от динамики признаков атрофии через 6 месяцев (% к исходным данным)

Динамика атрофии	Клетки желез слизистой оболочки желудка			
	главные	париетальные	эндокринные	добавочные
Фундаментальные железы				
Регресс	173	104	63	84
Прогрессирование	61***	109	170***	108*
Пилорические железы				
Регресс	—	211	80	111
Прогрессирование	—	37***	112*	92*

Примечание: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$.

числа главных, возрастало количество париетальных, добавочных и, особенно, эндокринных клеток.

В антральном отделе при регрессе признаков атрофии восстанавливался пул париетальных клеток, снижалось число эндокриноцитов, увеличивалось количество добавочных клеток.

Прогрессирование атрофии ассоциировалось с дальнейшим уменьшением в пилорических железах популяции париетальных клеток при одновременном росте эндокринных и снижении добавочных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, характер перестройки клеточных субпопуляций при наблюдении динамики процесса в течение 6 месяцев одинаков как для воспаления, так и для атрофии. Исчезновение или регресс ее признаков по мере стихания воспаления СОЖ дает основание считать, что такая атрофия не может быть расценена как определенная (истинная) и является неопределенной. Отсутствие истинной атрофии у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастритом объясняется высоким регенеративным потенциалом СОЖ и отсутствием необратимого повреждения генеративной зоны при хроническом гастрите в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009; 2–3: М2.
2. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Иванова В.Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008; 4 (29): 97–100.
3. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Иванова В.Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006; 8 (1): 22.
4. Азанчевская С.В., Сидоркин А.О., Фадеева Д.В., Новикова В.П. Неопределенная атрофия слизистой оболочки желудка у детей. В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы Российского форума. 2010: 32–3.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
6. Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 49–50.
7. Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 30–4.
8. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 2 (11): 63–5.
9. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. Фарматека. 2019; 2 (26): 121–9.
10. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы. Сборник научных трудов. СПб.; 2008: 163–79.
11. Новикова В.П., Абдул Сатар Ш., Аксенов О.А. Медленноперсистирующие инфекции и аутоиммунный гастрит у детей. В книге: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание. Под общей редакцией акад. РАМН В.А. Таболина. 2005: 276–7.
12. Новикова В.П., Струков Е.Л., Антонов П.В. К вопросу об аутоиммунном гастрите у детей. Гастробюллетень. 2001; 2–3: 60.
13. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.И. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
14. Новикова В.П., Азанчевская С.В., Евстратова Ю.С. Морфологические особенности аутоиммунного гастрита у детей. В книге: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Редактор: В.А. Таболин. 2006: 162.
15. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 4 (13): 38–45.
16. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 1 (15): 25–9.
17. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Абдул С.Ш. и др. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна–Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 78–81.
18. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 5–6.
19. Хавкин А.И. Клинические варианты и иммуноморфологические основы формирования хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей в обосновании дифференцированной патогенетической терапии. Автореф. ... дис. доктора медицинских наук. М.; 1993.

REFERENCES

1. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Anichkov N.M., Sidorkin A.O. Nemorfologicheskie markery atrofii slizistoj obolochki zheludka pri hronicheskom gastrite [Non-morphological markers of atrophy of the gastric mucosa in chronic gastritis]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2009; 2–3: M2. (in Russian).
2. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Ivanova V.F. Morfologicheskie i ul'trastrukturnye osobennosti autoimmunogo gastrita u detej [Morphological and ultrastructural features of autoimmune gastritis in children]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2008; 4 (29): 97–100. (in Russian).
3. Azanchevskaya S.V., Novikova V.P., Ivanova V.F. Morfologicheskie i ul'trastrukturnye osobennosti autoimmunogo gastrita [Morphological and ultrastructural features of autoimmune gastritis]. *Elektronnyj sbornik nauchnyh trudov "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke"*. 2006; 8 (1): 22. (in Russian).
4. Azanchevskaya S.V., Sidorkin A.O., Fadeeva D.V., Novikova V.P. Neopredelennaya atrofiya slizistoj obolochki zheludka u detej [Indeterminate atrophy of the gastric mucosa in children]. V sbornike: *Pediatrica Sankt-Peterburga: opyt, innovacii, dostizheniya. Materialy Rossijskogo foruma*. 2010: 32–3. (in Russian).
5. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-H Publ., 1998. (in Russian).
6. Volynec G.V., Khavkin A.I. Infectious markers and autoantibodies to the parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children [Infectious markers and autoantibodies to parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children]. *Zhurnal infektologii*. 2017; 9(1): 49–50. (in Russian).
7. Dolgalyov I.V., Kareva E.N., Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Hronicheskij gastrit: ot gistologicheskogo protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoy terapii [Chronic gastritis: from a histological protocol to the rationale for etiopathogenetic therapy]. *Lechashchij Vrach*. 2021; 2 (24): 30–4. (in Russian).
8. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. K voprosu ob atroficheskom gastrite a detskom vozzraste [To the question of atrophic gastritis in childhood]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013; 2(11): 63–5. (in Russian).
9. Mozzgovoj S.I., Kostenko M.B., Krolevec T.S., Livzan M.A. Autoimmunnyj gastrit v fokuse klinicista i morfologa [Autoimmune gastritis in the focus of the clinician and morphologist]. *Farmateka*. 2019; 2 (26):121–9. (in Russian).
10. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskie osobennosti autoimmunogo 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).
11. Novikova V.P., Abdul Satar Sh., Aksenov O.A. Medlenopersistiruyushchie infekcii i autoimmunnyj gastrit u detej [Slowly persistent infections and autoimmune gastritis in children]. V knige: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Materialy 12 Kongressa detskih gastroenterologov Rossii. Vserossijskoe soveshchanie. Pod obshchej redakciej akad. RAMN V.A. Tabolina*. 2005: 276–7. (in Russian).
12. Novikova V.P., Strukov E.L., Antonov P.V. K voprosu ob autoimmunom gastrite u detej [On the issue of autoimmune gastritis in children]. *Gastrobyulleten'*. 2001; 2–3: 60. (in Russian).
13. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.I. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolovaniyami shchitovidnoj zhelezy [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid diseases]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 4: 40–3. (in Russian).
14. Novikova V.P., Azanchevskaya S.V., Evstratova Yu.S. Morfologicheskie osobennosti autoimmunogo gastrita u detej [Morphological features of autoimmune gastritis in children]. V knige: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Materialy XIII Kongressa detskih gastroenterologov Rossii. Redaktor: V.A. Tabolin*. 2006: 162. (in Russian).
15. Spivak E.M., Levit R.M. Sovremennye predstavleniya ob atrofii slizistoj obolochki zheludka u detej i podrostkov [Modern concepts of atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2015; 4(13): 38–45. (in Russian).
16. Spivak E.M., Levit R.M. Sovremennye predstavleniya ob autoimmunom gastrite v detskom vozzraste [Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017; 1(15): 25–9. (in Russian).
17. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Abdul S.Sh. i dr. Hronicheskaya virusnaya infekciya Epshtejna–Barr u detej, imeyushchih vysokij uroven' antitel k H⁺/K⁺-ATFaze parietal'nyh kletok zheludka v syvorotke krovi [Chronic Epstein–Barr virus infection in children with high levels of antibodies to H⁺/K⁺-ATPase of gastric parietal cells in the blood serum]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2005; 4: 78–81. (in Russian).
18. Tkachenko E.I., Novikova V.P., Antonov P.V., Lyubimov Yu.A. Antitela k H⁺/K⁺-ATFaze parietal'nyh kletok zheludka u detej s NR-associirovannym hronicheskim gastritom [Antibodies to H⁺/K⁺-ATPase of gastric parietal cells in children with HP-associated chronic gastritis]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 3: 5–6. (in Russian).
19. Khavkin A.I. Clinical variants and immunomorphological bases of the formation of chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum in children in the substantiation of differentiated pathogenetic therapy [Clinical variants and immunomorphological bases of the formation of chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum in children in the rationale for differentiated pathogenetic therapy]. Abstract dis. ... doctors of medical sciences. Moscow; 1993. (in Russian).

DOI: 10.56871/6834.2022.84.64.007

УДК 611.127+616.124-008.6-036.886-008.313.315-008.318+616.12-008.46]-053.2

СИНДРОМ БРУГАДА. ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ

© Виктор Николаевич Федорец¹, Владимир Станиславович Василенко¹,
Екатерина Игоревна Скоробогатова¹, Наталья Олеговна Гончар²

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

² Городская Мариинская больница. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 23.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Со времен описания синдрома Бругада (СБ) достигнут заметный прогресс в понимании основных механизмов развития заболевания, в стратификации риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий у пациентов с СБ. Синдром Бругада — это наследственный клинко-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся высоким риском развития желудочковых аритмий, которые, согласно современным данным, являются причиной внезапной сердечной смерти в 4–12% всех случаев внезапной смерти. Оценка истинной частоты встречаемости СБ в популяции осложняется частым бессимптомным течением данного синдрома. У мужчин СБ встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин. При проведении электрокардиографического исследования у больных с СБ наблюдается характерная ЭКГ-картина с элевацией сегмента *ST* ЭКГ в правых грудных отведениях. Стратификация риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти у больных с СБ имеет решающее значение, поскольку от нее зависит тактика лечения пациента. Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, осуществляют имплантацию кардиовертер-дефибрилляторов, также возможно проведение радиочастотной катетерной абляции. Наиболее частым первичным проявлением СБ у детей является семейный анамнез (47%), случайные ЭКГ-находки (25%), обмороки (14%), аритмии (13%), внезапная сердечная смерть (1%).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Бругада; внезапная сердечная смерть; имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы; дети; шкала для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей.

BRUGADA SYNDROME. PECULARITIES IN CHILDREN

© Victor N. Fedorets¹, Vladimir S. Vasilenko¹,
Ekaterina I. Skorobogatova¹, Nataliya O. Gonchar²

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

² City Mariinsky Hospital. 191014, Saint-Petersburg, Liteyny pr., 56

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 23.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. Since description of Brugada syndrome, noticeable progress has been made in understanding the key mechanisms of the disease, as well as in the diagnosis and stratification of the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome (SB). Brugada syndrome is a hereditary clinical-electrocardiographic arrhythmic syndrome characterized by a high risk of developing ventricular arrhythmias, which, according to modern data, are the cause of sudden cardiac death in 4–12% of all sudden death cases. Assessment of the real frequency of occurrence of SB in the population is complicated by the frequent asymptomatic course of this syndrome. In men, SB occurs 8–10 times more often than in women. When conducting electrocardiography in patients with SB, a characteristic ECG pattern is observed. *ST* segment elevation in the right chest leads. Risk stratification of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with SB is critical, as it affects the patient's management. There is no specific treatment for the disease, drug (antiarrhythmic) therapy is used, implantation of cardioverter defibrillators is performed, and radiofrequency catheter ablation is also possible. The most common primary manifestations of SB in children are family history (47%), accidental ECG findings (25%), syncope (14%), arrhythmias (13%), sudden cardiac death (1%).

KEY WORDS: Brugada syndrome; sudden cardiac death; implantable cardioverter defibrillator; children; scale for assessing the risk of developing life-threatening arrhythmias in children.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Бругада — это наследственный клинко-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях (V_1 – V_3) ЭКГ, с последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма, которые приводят к повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), при отсутствии грубых структурных заболеваний сердца [29]. Согласно современным данным, СБ является причиной развития ВСС в 4–12% всех случаев внезапной смерти и в 20% смертей у пациентов без структурного заболевания сердца [25].

Впервые СБ описан в 1992 году испанскими кардиологами Педро и Джозефом Бругада. В своем сообщении они доложили о восьми пациентах, которых успешно реанимировали при ВСС, вызванной фибрилляцией желудочков. У пациентов наблюдался характерный подъем сегмента *ST* ЭКГ в правых грудных отведениях при отсутствии структурных заболеваний сердца [16]. Заболевание было описано как клинко-электрокардиографический симптомокомплекс, проявляющийся «блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента *ST* ЭКГ и синдромом ВСС». В 1996 году впервые был введен термин СБ [17].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА БРУГАДА

В настоящее время весьма сложно оценить истинную частоту встречаемости СБ в популяции, так как неизвестно точное количество бессимптомных пациентов. Необходимо также

отметить, что характерный для СБ ЭКГ-паттерн может кратковременно нормализоваться или иметь скрытое течение. Тем не менее распространенность СБ составляет около 0,5 на 1000 человек [34]. Наиболее широко СБ распространен в Юго-Восточной Азии, а самая высокая частота встречаемости наблюдается в Таиланде — 6,8 на 1000 человек, что примерно в 14 раз выше общемировой частоты встречаемости [46]. Известно также, что СБ у мужчин встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин. Данный факт связывают с особенностями влияния гормонального статуса на механизмы развития данного синдрома [18]. Особый интерес представляет исследование А. Milman и соавт., которое показало, что среди детей и пожилых людей с СБ преобладают женщины, в то время как среди пациентов от 16 до 70 лет преобладают мужчины [30].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА БРУГАДА

В настоящее время существуют три суждения, объясняющие клеточные и патофизиологические механизмы развития СБ: гипотеза реполяризации, деполяризации и нервного гребня.

Согласно гипотезе реполяризации, между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями правого желудочка появляется трансмуральный градиент напряжения, приводящий к развитию летальных аритмий, специфических для СБ [1, 18, 23]. При уменьшении суммарного натриевого тока (I_{Na}) и повышении внешнего калиевого тока (I_{to}) в эпикарде правого желудочка наблюдается преждевременная реполяризация и короткий потенциал действия относительно эндокарда, что может привести к образованию между ними трансмурального

градиента напряжения, который проявляется в виде характерного подъема сегмента *ST* ЭКГ у пациентов с СБ [2, 30]. Нарушение в балансе токов и потеря купола потенциала действия могут привести к появлению эпикардиальной дисперсии реполяризации, способствующей развитию второй фазы *re-entry*, которая может быть причиной внеочередного и преждевременного сокращения — экстрасистолы, провоцирующей желудочковые аритмии [29].

Согласно теории деполяризации, причиной характерного подъема сегмента *ST* по типу «свода» на ЭКГ является задержка проводимости в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), а желудочковые аритмии при СБ индуцируются аномальным током, возникающим в результате замедленной деполяризации ВТПЖ [45]. Замедленная деполяризация ВТПЖ по отношению к потенциалам действия других участков правого желудочка создает разность потенциалов между участками правого желудочка и ВТПЖ [32]. Данную теорию подтверждает исследование Nademanee и соавт., в котором посмертно или *in vivo* (во время проведения эпикардиальной абляции по поводу аритмии с помощью торакотомии) оценивался ВТПЖ у людей с СБ и без него. В ВТПЖ у пациентов с СБ были обнаружены гистологические признаки эпикардиального поверхностного и внутримиокардиального фиброза, а также снижение экспрессии белка щелевого контакта — коннексина-43. Вместе с тем проведение радиочастотной абляции эпикардиальных участков с замедленной деполяризацией ВТПЖ значительно снизила частоту развития аритмий и степень подъема сегмента *ST* ЭКГ [32]. Еще одно исследование, включавшее 13 пациентов, умерших от ВСС с ЭКГ-картиной СБ, показало, что у всех больных, кроме одного, были обнаружены участки фиброза миокарда правого желудочка с вовлечением эпикардиального и срединного слоев [21]. Эти исследования свидетельствуют, что аномальная структура миокарда (увеличение коллагена, эпикардиальный и интерстициальный фиброз, снижение экспрессии белков щелевых контактов) может иметь определяющее значение в патофизиологии заболевания, несмотря на отсутствие явных структурных заболеваний сердца у многих больных с СБ.

Elizari и соавт. предложили гипотезу нервного гребня. Клетки нервного гребня имеют внесердечную локализацию и играют фундаментальную роль в развитии миокарда выводного тракта правого желудочка и соседних структур. Ученые допускают, что аномальная

миокардиализация продиктована аномальной экспрессией клеток нервного гребня в ВТПЖ. Ремоделирование тканей приводит к гетерогенному трансмуральному и региональному распределению белка коннексина, особенно Cx43, что вызывает замедление деполяризации и гетерогенной реполяризации ВТПЖ при СБ [22].

ФЕНОГЕНЕТИКА СИНДРОМА БРУГАДА

Синдром Бругада — это генетически детерминированное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, с переменной пенетрантностью и экспрессивностью. Ориентировочно у 60% пациентов с СБ заболевание является спорадическим [18]. В настоящее время зафиксировано более 500 патогенных мутаций, приводящих к развитию СБ, которые находятся в 43 генах (ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CASQ2, DSG2, DSP, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCNAB2, KCNB2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, KCNJ16, KCNT1, LRRRC10, PLN, PKP2, RANGRF, RyR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4A, SCN5A, SCNN1A, SEMA3A, SLMAP, TBX5, TKT, TRPM4, TTN, XIRP1 и XIRP2) [16, 19]. Эти мутации приводят к нарушению строения и функционирования натриевых, калиевых и кальциевых сердечных каналов, вызывая изменения в трансмембранном ионном токе. В частности, они приводят либо к уменьшению входящего тока ионов натрия или кальция, либо к увеличению выходящего тока ионов калия [34].

Всесторонний генетический анализ всех известных на сегодняшний день генов позволяет верифицировать диагноз почти в 3% случаев. Основным геном, связанным с развитием СБ, является ген *SCN5A*. Патогенные варианты в данном гене выявляются ориентировочно в 25–30% всех диагностированных случаев СБ [26]. Прочие гены обнаруживаются только в 5–10% случаев [44].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА

Судороги, синкопальные состояния, ночное чейн-стоксовское дыхание, возникающие по причине наличия желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ)) выявляются у трети пациентов СБ. Аритмии могут привести к ВСС, возникающей спонтанно в состоянии покоя или в ночные часы [38]. Ли-

хорадка, злоупотребление алкоголем и прием некоторых лекарственных препаратов могут провоцировать возникновение нарушений сердечного ритма. Чаще всего симптомы впервые проявляются в среднем возрасте (41 ± 15 лет), хотя возраст на момент постановки диагноза может варьировать от младенческого до пожилого и старческого [7, 10, 13]. Примерно у 67% пациентов наблюдается бессимптомное течение СБ, однако риск развития жизнеугрожающих аритмий у бессимптомных пациентов составляет 3,8% в течение 5 лет и 4,6% в течение 10 и 15 лет [40].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА

Характерным ЭКГ-паттерном синдрома Бругада является подъем сегмента *ST* в правых грудных отведениях (V_1 – V_3) ЭКГ. Выделяют

три типа ЭКГ-паттерна (рис. 1). I тип (coved type) — смещение сегмента *ST* ЭКГ вверх от изоэлектрической линии в виде свода, амплитуда точки *J* — 2 мм и более с последующей инверсией зубца *T*. ЭКГ-паттерн II типа (saddle-back type) имеет «седловидную» форму подъема сегмента *ST* ЭКГ на 2 мм и более, после которого следует положительный или двухфазный зубец *T*. ЭКГ-паттерн III типа имеет такую же седловидную конфигурацию, как и ЭКГ-паттерн II типа, но с элевацией сегмента *ST* ЭКГ менее чем на 1 мм [6, 39, 42].

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА БРУГАДА

Соответственно рекомендациям HRS/ENRA/APHR (2013 г.) диагностическим критерием СБ считается наличие спонтанного или лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа, зарегистрированного в одном или

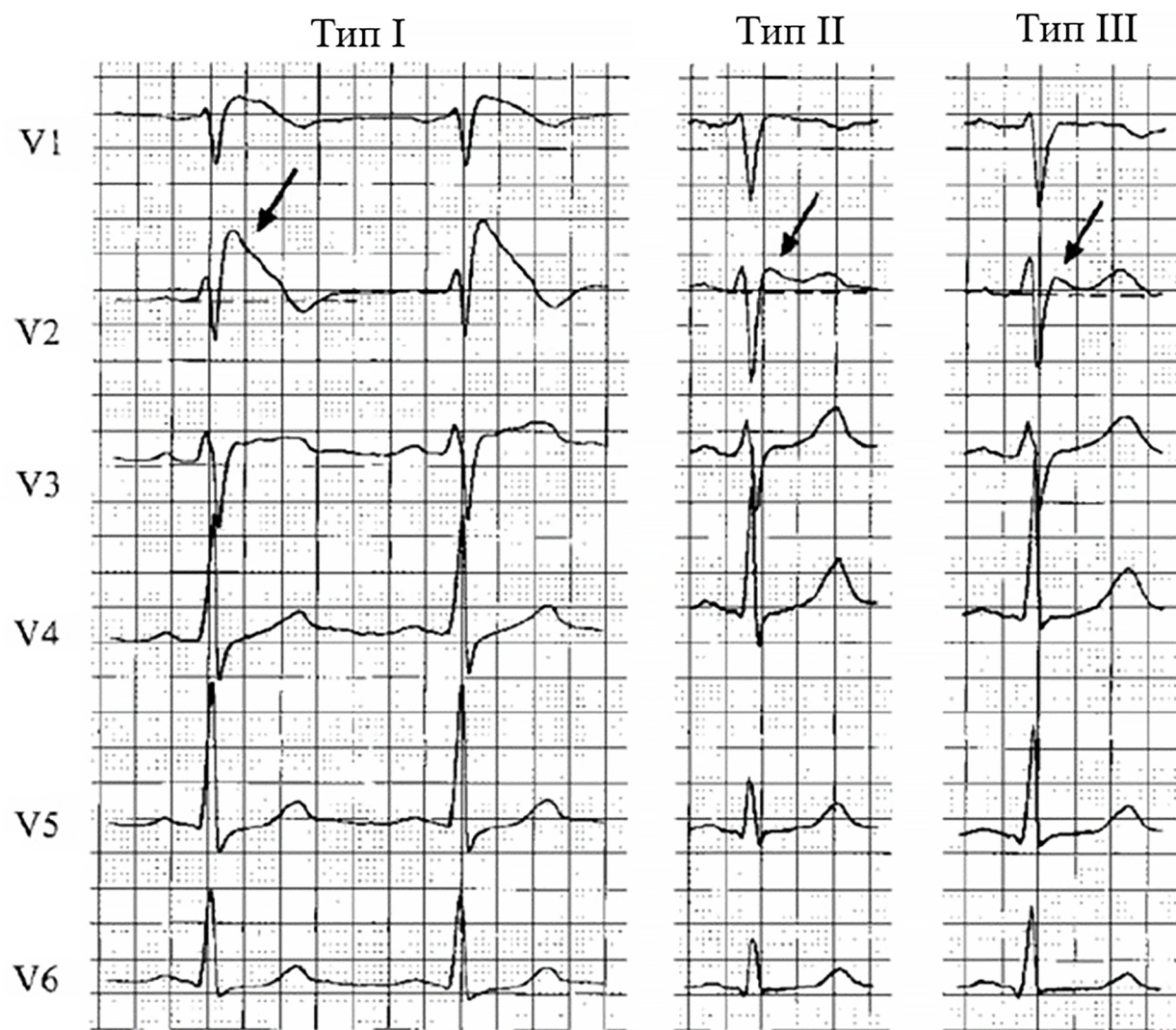


Рис 1. Изменения ЭКГ при различных типах синдрома Бругада. Стрелки указывают на элевацию сегмента *ST*

нескольких правых грудных отведениях (V_1 , V_2). СБ может быть диагностирован и у пациентов с ЭКГ-паттернами II и III типов в отведениях V_1 и V_2 , если при проведении провокационной пробы с блокатором натриевых каналов (хинидин, новокаиномид, дизопирамид, аймалин) наблюдалась элевация сегмента ST ЭКГ по coved типу (I тип) [3, 37]. В 2016 году на Шанхайском форуме были подтверждены критерии диагностики СБ, принятые в 2013 году, а также была предложена Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада (табл.1). Для постановки диагноза СБ по Шанхайской шкале для диагностики синдрома Бругада необходимо наличие хотя бы одного ЭКГ-критерия: если сумма баллов 3,5 и более — вероятный/определенный СБ; 2–3 балла — возможный СБ; менее 2 баллов — отсутствие СБ [12, 15]. Результаты, полученные в исследовании S. Kawada и соавт., подтверждают рациональность использования Шанхайской балльной системы для диагностики СБ. В соответствии с данным исследованием, Шанхайскую шкалу для диагностики СБ целесообразно применять для стратификации риска развития желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС. Так, ни у одного пациента с баллом менее 3,5 не развивались летальные аритмические события, при этом у 13,7% больных с вероятным/определенным СБ в течение 10 лет наблюдались эпизоды ФЖ или желудочковой тахикардии (ЖТ) [27].

При однократном проведении ЭКГ-исследования в 12 отведениях только у 2–4% пациентов с СБ удается зафиксировать спонтанный ЭКГ-паттерн I типа [11]. Ввиду этого для достоверной диагностики используют холтеровское мониторирование ЭКГ с более высоким расположением прекардиальных отведений (в третьем и втором межреберных промежутках). При помощи 24-часового монитора Холтера возможно зарегистрировать появление ЭКГ-паттернов СБ I типа в течение суток, например, во время сна или после приема пищи [11, 46]. Исследование Shimeno и соавт. доказывает эффективность использования холтеровского мониторирования ЭКГ с высоким расположением правых грудных отведений: чувствительность диагностики увеличивается от 25% при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях до 38% при 24-часовом мониторировании и до 55% при 24-часовом мониторировании с высоким расположением отведений [43].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА

Вслед за постановкой диагноза СБ основной задачей является стратификация риска, состоящая в определении вероятности развития желудочковых аритмий и ВСС. В настоящее время стратификация риска остается непростой задачей, для решения которой рекомендовалось большое количество факторов риска (табл. 2),

Таблица 1

Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада

Критерии	Баллы
1. Электрокардиографические критерии (амбулаторно):	
А. Спонтанный I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях.	3,5
В. Индуцированный лихорадкой I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях.	3
С. II или III типы ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в I тип с помощью провоцирующих фармакопроб	2
2. Анамнез заболевания:	
А. Необъяснимая остановка сердца или документированная фибрилляция желудочков/полиморфная желудочковая тахикардия.	3
В. Ночное агональное дыхание.	2
С. Подозрение на аритмогенное синкопе.	2
Д. Синкопе неясного механизма / неясной этиологии.	1
Е. Трепетания / фибрилляция предсердий у пациентов моложе 30 лет без альтернативной этиологии	0,5
3. Семейный анамнез:	
А. Родственники первой или второй линии с установленным диагнозом СБ.	2
В. Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие СБ препараты) у родственников первой и второй линии.	1
С. Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии в возрасте моложе 45 лет с отрицательной аутопсией	0,5
4. Результаты генетического теста:	
А. Возможна патогенная мутация гена, предрасполагающего к СБ	0,5

Таблица 2

Стратификация факторов риска

Факторы риска ¹	Прогностическая значимость
Клинические характеристики	
Наличие симптомов ²	+++
Возраст (> 60 лет)	++
Мужской пол	--/+
Семейный анамнез	--
ЭКГ-характеристики	
Спонтанный или лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн I типа	+++
Фрагментация QRS-комплекса	++
ЭКГ-паттерн СБ в нижних и латеральных отведениях ³	++
J-волна в нижних и латеральных отведениях ³	++
Удлинённый интервал $T_{peak}-T_{end}$	+
Высокий зубец R в aVL	--/+
Широкий QRS-комплекс	--/+
Результаты ПЭС	
Развитие ФЖ	+/-
Генетическое тестирование	
Наличие любой мутации в гене SCN5A	--
Мутация с усечением в гене SCN5A	+
Результаты других тестов	
Увеличение ЭКГ-паттерна при физической нагрузке	+
Время проявления ЭКГ-паттерна I типа при холтеровском мониторинге	+

Примечания.

СБ — синдром Бругада; ПЭС — программированная электрическая стимуляция; ФЖ — фибрилляция желудочков.

«+++» — доказана большим количеством исследований; «++» — доказана несколькими исследованиями; «+» — доказана одним исследованием; «+/-» — спорные и противоречивые данные; «--/+» — противоречивые данные, но вероятнее отсутствие прогностической значимости; «--» — нет прогностической значимости.

¹ Факторы риска развития сердечных событий: внезапной сердечной смерти, желудочковых аритмий

² Симптомы: БСС > обморок > бессимптомное течение (БСС — наиболее серьезный предиктор).

³ Нижние отведения: II, III, aVF; латеральные отведения: I, aVF, V₅-V₆.

однако прогностическая значимость большинства предикторов на данный момент остается под сомнением [20].

Seiřa и соавт. создали шкалу (табл. 3) для стратификации риска, которая включает в себя

Таблица 3

Шкала стратификации факторов риска

Фактор риска	Баллы
Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа	1
Семейный анамнез ВСС	1
ЖА, индуцируемые электрофизиологическим исследованием	2
Синкопе	2
Синдром слабости синусового узла	3
Перенесенная ВСС	4

шесть факторов риска развития летальных нарушений сердечного ритма: синкопе, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, семейный анамнез ВСС, синдром слабости синусового узла, перенесенная ВСС, желудочковые тахикардии, индуцируемые электрофизиологическим исследованием. Отдельному критерию соответствует определенное количество баллов, например, факт ВСС соответствует 4 баллам, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа — 1 баллу. Чем больше сумма набранных баллов, тем более высокий риск развития летальных аритмий [41]. На основании полученных результатов было установлено, что из перечисленных шести предикторов значимым фактором риска является синкопе и ЭКГ-паттерн I типа. Так, у 17–62% больных с СБ и синкопальными состояниями, возникающими по причине ЖА, в течение 48–84 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события, которые могут привести к ВСС. Сочетание обмороков со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа считается достоверным маркером плохого прогноза: у 6–19% больных в течение 24–39 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события [36].

СИНДРОМ БРУГАДА У ДЕТЕЙ

У детей СБ, как и у взрослых, сопряжен с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС. Также СБ может быть причиной внезапной детской смерти [33]. Несмотря на то что СБ крайне редко встречается в детской популяции и имеет крайне низкую распространенность (0,0098%) по сравнению с частотой встречаемости среди взрослых (от 0,1 до 0,5%) [28], именно данный синдром является причиной 4–12% всех случаев ВСС [15].

Клиническое проявление СБ у детей варьирует от полного отсутствия симптомов (72% пациентов) до ВСС как первого проявления заболевания [14]. Согласно проведенным исследованиям, наиболее частым первичным проявлением СБ

у детей является семейный анамнез (47%), затем случайные ЭКГ-находки (25%), обмороки (14%), аритмии (13%) и наиболее редким проявлением является прерванная ВСС (1%) [24]. Большинство синкопальных эпизодов возникают в покое ночью и часто провоцируются лихорадкой (45%), которая в свою очередь может быть вызвана вакцинацией [14]. Отдельных клинических рекомендаций по диагностике, стратификации риска и лечению СБ у детей не существует. Однако в 2018 году Gonzalez-Corcia и соавт. разработали шкалу для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей (табл. 4). Согласно этой шкале, 4 балла присваиваются пациентам с наличием симптомов (ВСС в анамнезе, обморок), 3 балла — за спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, 2 балла — при дисфункции синусового узла и/или пред-

сердной тахикардии, 1 балл — при нарушениях проводимости. У пациентов с суммарным баллом более 6 вероятность развития жизнеугрожающих аритмий, которые могут привести к ВСС, составляет 53%, у больных с суммарным баллом 4 и более — 30% [28].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРУГАДА

Стратегия и тактика лечения пациентов с СБ зависит от стратификации риска ВСС (рис. 2). Первой линией терапии при СБ в настоящее время является имплантация кардиовертер-дефибриллятора (КВД). Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015 г.), имплантация КВД рекомендуется всем пациентам с СБ, перенесшим ВСС и/или имеющих в анамнезе спонтанную

Таблица 4

Шкала для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей

Риск ВСС	Баллы	Клинические проявления	Вероятность развития ЖА в течении 5 лет	Имплантация КВД
Низкий	0	Бессимптомное без нарушений проводимости	0	Не показана
Средний	1–3	Бессимптомное с нарушением проводимости	0	Не показана
Высокий	4–5	Частые обмороки	30%	Показана
Очень высокий	≥6	ВСС в анамнезе и/или частые обмороки с нарушением проводимости	53%	Показана

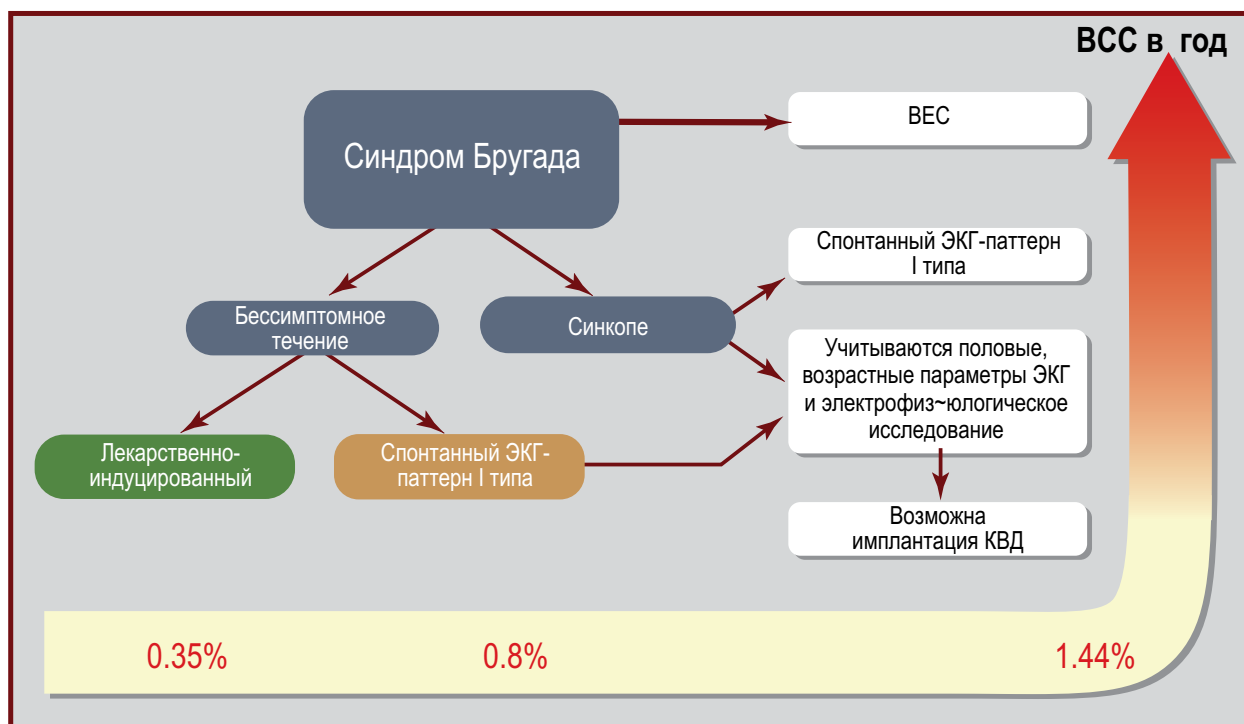


Рис 2. Имплантация КВД в зависимости от риска ВСС. ВСС — внезапная сердечная смерть; КВД — кардиовертер-дефибриллятор

устойчивую ЖТ (класс I); может быть имплантирован пациентам со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа и обмороками в анамнезе (класс IIa), а также может рассматриваться у пациентов с ЖТ, индуцированной программированной электрической стимуляцией (ПЭС) в двух точках с помощью одинарных или двойных экстрасистол (класс IIb) (рис. 3) [4, 35, 39].

Терапевтическое лечение заключается во внутривенной инфузии хинидина и изопроterenолола для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к «электрическому шторму». Ранее было показано, что низкие дозы хинидина (300–600 мг) эффективно предотвращают спонтанный рецидив ЖА в течение длительного периода у пациентов с СБ и могут применяться как дополнительная терапия при имплантации КВД, а также могут использоваться как основной метод лечения при наличии у больных противопоказаний к терапии ИКД (класс IIa). Кроме того, рекомендуется применять хинидин у пациентов с рецидивирующими ИКД-шоками, «электрическими бурями» и у бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа в качестве альтернативы «электрических бурь» [37].

Еще одним методом лечения СБ является катетерная абляция. Согласно клиническим рекомендациям АНА/ACC/HRS от 2017 года, катетерная абляция применяется для лечения пациентов с «электрическими штормами» в анамнезе и/или частыми ИКД-шоками (класс I) [6, 13].

Пациентам с СБ рекомендована модификация образа жизни: избегать приема лекарственных препаратов, которые могут привести к elevации сегмента ST ЭКГ в правых прекарди-

альных отведениях, избегать чрезмерного употребления алкоголя, также необходимо немедленное принятие мер для снижения температуры тела при возникновении лихорадки любого генеза [5, 6, 8, 9, 31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). М.: Педиатр; 2009.
2. Бартош-Зеленая С.Ю., Федорец В.Н., Найден Т.В., Гусева О.А. Диагностика хронической коронарной болезни сердца. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(4): 34–52.
3. Бокерия Л.А. и др. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. Анналы аритмологии. 2017; 14 (2): 60–72. DOI: 10.15275/annaritm.2017.2.1.
4. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. Анналы аритмологии. 2010; 7 (3): 16–30.
5. Василенко В.С., Федорец В.Н., Скоробогатова Е.И. Синдром Бругада (клиническое наблюдение). Труды Мариинской больницы. Изд. Петр ГУ, 2021; XV: 190–8.
6. Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. Анналы аритмологии. 2020; 17(1): 46–59. DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.6.
7. Тимофеева Н.Н., Фурлет И.В., Моисеева К.Е., Харбеция Ш.Д. Оценка доступности и эффективности медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе. Медицина и организация здравоохранения. 2017; 2(3): 15–21.
8. Федорец В.Н., Василенко В.С., Скоробогатова Е.И. Особенности диагностики и стратификации риска

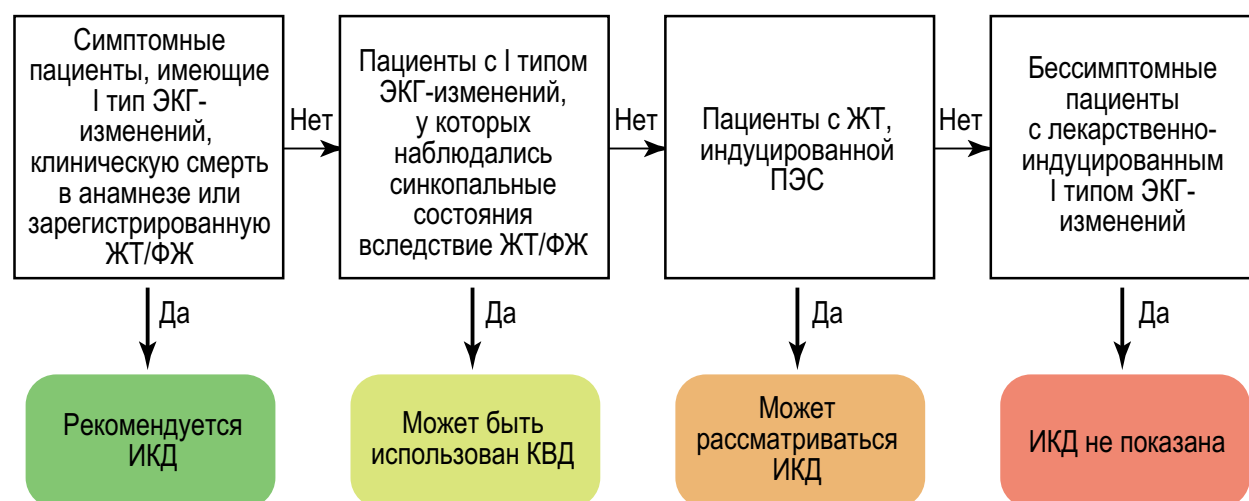


Рис 3. Имплантация КВД при синдроме Бругада в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов

- внезапной сердечной смерти у детей с синдромом Бругада. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(1): 352.
9. Федорец В.Н., Гончар Н.О., Скоробогатова Е.И. Синдром Бругада. *Университетский терапевтический вестник*. 2021; 3 (3):100–10.
 10. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–70. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
 11. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(1): 37–45. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000238.
 12. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13(10): 295–324. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024.
 13. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10): 190–252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
 14. Behere S.P., Weindling S.N. Brugada syndrome in children — Stepping into uncharted territory. *Ann Pediatr Cardiol*. 2017; 10(3): 248–58. DOI: 10.4103/apc.APC_49_17.
 15. Benito B., Brugada J., Brugada R., Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Española Cardiol* 2009; 62: 1297–315. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)73357-2.
 16. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391–6. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
 17. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(9): 1046–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
 18. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014; 10(1): 25–28. DOI: 10.14797/mdcj-10-1-25.
 19. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2019; 40(6): 749–64. DOI: 10.1002/humu.23730.
 20. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol*. 2021; 46(3): 1–38. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454.
 21. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(4). DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003631.
 22. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4(3): 359–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.10.026.
 23. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(3): 188–95. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.09.009.
 24. Harris B.U., Miyake C.Y., Motonaga K.S., Dubin A.M. Diagnosis and management of pediatric Brugada syndrome: A survey of pediatric electrophysiologists. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37: 638–42. DOI: 10.1111/pace.12346.
 25. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology*. 2004; 101(4): 157–69. DOI: 10.1159/000076693.
 26. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A — encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1): 33–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069.
 27. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4(6): 724–30. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.02.009.
 28. Manzano-Cabada J., Reyes-Quintero Á.E., Chávez-Gutiérrez C.A. et al. Diagnostic challenges of Brugada Syndrome in pediatric patients. *J Electrocardiol*. 2020; 60: 72–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.03.012.
 29. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(6): 624–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.087.
 30. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10): 1457–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.06.019.
 31. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2015; 27(2): 96–108. DOI: 10.1016/j.jsha.2014.06.004.
 32. Nademanee K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(18): 1976–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
 33. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G. et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25: 404–9. DOI: 10.1038/ejhg.2016.199.
 34. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med*. 2017; 44: 19–27. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.019.

35. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
36. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimulation predictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 37–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
37. Priori Silvia G. et al. “HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013.” *Heart rhythm.* 2013; 10: 1932–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
38. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010; 121: 35–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026.
39. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(40): 3029–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx490.
40. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016.22:3.
41. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(22): 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx119.
42. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(12): 744–56. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.143.
43. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20(9): 1026–31. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01490.x.
44. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. *Am J Hum Genet.* 2017; 101(3): 315–25. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.07.014.
45. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(12): 1141–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.07.020.
46. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin.* 2018; 34(3): 267–77. DOI: 10.6515/ACS.201805_34(3).20180302B.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Al'bickij V.Yu. *Smertnost' detskogo naseleniya Rossii (tendencii, prichiny i puti snizheniya)* [Mortality of the Russian child population (trends, causes and ways of reduction)]. Moskva: Pediatr Publ.; 2009. (in Russian).
2. Bartosh-Zelenaya S.Yu., Fedorec V.N., Najden T.V., Guseva O.A. Diagnostika hronicheskoy koronarnoy bolezni serdca [Diagnosis of chronic coronary heart disease]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2020; 2(4): 34–52. (in Russian).
3. Bokeriya L.A. i dr. Opyt diagnostiki i desyatiletnie rezultaty lecheniya patsientov s sindromom Brugada. [Diagnostic experience and ten-year treatment results for patients with Brugada syndrome]. *Annaly aritmologii.* 2017; 14 (2): 60–72. DOI: 10.15275/annaritm.2017.2.1. (in Russian).
4. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Sindrom Brugada: kletochnye mekhanizmy i podkhody k lecheniyu. [Brugada syndrome: cellular mechanisms and treatment approaches]. *Annaly aritmologii.* 2010; 7 (3): 16–30. (in Russian).
5. Vasilenko V.S., Fedorets V.N., Skorobogatova E.I. Sindrom Brugada (klinicheskoe nabludenie) [Brugada syndrome (clinical observation)]. *Proceeding of the Mariinsky Hospital. Publishing House Petrozavodsk State University.* 2021; XV: 190–8. (in Russian).
6. Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V. Stratifikatsiya riska i kriterii diagnostiki sindroma Brugada: sovremennoe sostoyanie i razvivayushchiesya idei [Risk stratification and criteria for the diagnosis of Brugada syndrome]. *Annaly aritmologii.* 2020; 17(1): 46–59. DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.6. (in Russian).
7. Timofeeva N.N., Furel I.V., Moiseeva K.E., Harbediya Sh.D. Ocenka dostupnosti i effektivnosti medicinskoj pomoshchi bol'nym s ostrym koronarnym sindromom na dogospital'nom etape [Assessment of accessibility and effectiveness of medical care for patients with acute coronary syndrome at the prehospital stage]. *Medicina i organizatsiya zdorooohraneniya.* 2017; 2(3): 15–21. (in Russian).
8. Fedorets V.N., Vasilenko V.S., Skorobogatova E.I. Osobennosti diagnostiki i stratifikatsii riska vnezapnoi serdechnoi smerti y detei s sindromom Brugada [Features of diagnosis and risk stratification of sudden cardiac death in children with Brugada syndrome]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(1): 352. (in Russian).
9. Fedorets V.N., Gonchar N.O., Skorobogatova E.I. Sindrom Brugada [Brugada syndrome]. *University therapeutic journal.* 2021; 3 (3): 100–10. (in Russian).
10. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–70. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.

11. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. *Curr Opin Cardiol.* 2016; 31(1): 37–45. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000238.
12. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm.* 2016; 13(10): 295–324. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024.
13. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018; 15(10): 190–252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
14. Behere S.P., Weindling S.N. Brugada syndrome in children — Stepping into uncharted territory. *Ann Pediatr Cardiol.* 2017; 10(3): 248–58. DOI: 10.4103/apc.APC_49_17.
15. Benito B., Brugada J., Brugada R., Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Española Cardiol* 2009; 62: 1297–315. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)73357-2.
16. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1391–6. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
17. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(9): 1046–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
18. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2014; 10(1): 25–28. DOI: 10.14797/mdcj-10-1-25.
19. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat.* 2019; 40(6): 749–64. DOI: 10.1002/humu.23730.
20. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 1–38. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454.
21. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9(4). DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003631.
22. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007; 4(3): 359–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.10.026.
23. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110(3): 188–95. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.09.009.
24. Harris B.U., Miyake C.Y., Motonaga K.S., Dubin A.M. Diagnosis and management of pediatric Brugada syndrome: A survey of pediatric electrophysiologists. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014; 37: 638–42. DOI: 10.1111/pace.12346.
25. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology.* 2004; 101(4): 157–69. DOI: 10.1159/000076693.
26. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A — encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010; 7(1): 33–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069.
27. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(6): 724–30. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.02.009.
28. Manzano-Cabada J., Reyes-Quintero Á.E., Chávez-Gutiérrez C.A. et al. Diagnostic challenges of Brugada Syndrome in pediatric patients. *J Electrocardiol.* 2020; 60: 72–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.03.012.
29. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(6): 624–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.087.
30. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm.* 2018; 15(10): 1457–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.06.019.
31. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2015; 27(2): 96–108. DOI: 10.1016/j.jsha.2014.06.004.
32. Nademanee K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(18): 1976–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
33. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G. et al. Post-mortem-whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25: 404–9. DOI: 10.1038/ejhg.2016.199.
34. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med.* 2017; 44: 19–27. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.019.
35. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.

36. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 37–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
37. Priori Silvia G. et al. “HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013.” *Heart rhythm.* 2013; 1932–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
38. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010; 121: 35–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026.
39. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(40): 3029–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx490.
40. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016.22:3.
41. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(22): 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx119.
42. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(12): 744–56. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.143.
43. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20(9): 1026–31. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01490.x.
44. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. *Am J Hum Genet.* 2017; 101(3): 315–25. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.07.014.
45. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(12): 1141–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.07.020.
46. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin.* 2018; 34(3): 267–77. DOI: 10.6515/ACS.201805_34(3).20180302B.

DOI: 10.56871/7421.2022.65.99.008

УДК 612.148+616.12-008.331.1+616.24+616.127-073.43/.96+616.124.3

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЫЯВЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Виктор Николаевич Федорец¹, Татьяна Викторовна Найден²

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 23.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. В статье представлены основные параметры гемодинамики малого круга кровообращения, включая давление в легочной артерии (систолическое, среднее, ДЛАСр), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), диастолический пульмональный градиент (ДПГ). Первое гемодинамическое определение ЛГ было дано на одноименном Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (WSPH, 1973) в Женеве и звучало, как увеличение ДЛАСр в покое >25 мм рт.ст., определенного методом катетеризации. В 2013 году экспертами WSPH было показано, что значение ДЛАСр, используемое изолированно, является недостаточно точным для клинической характеристики легочной гипертензии (ЛГ), так как его повышение может иметь разные причины. Включение ЛСС в определение прекапиллярной ЛГ позволяет отличить повышение ДЛАСр вследствие патологии легких и сосудов легких от тех, которые возникают из-за повышения ДЗЛА или сердечного выброса. Значения ЛСС ≥ 3 WU означают явную прекапиллярную ЛГ, при которой коррекция врожденного системного легочного шунтирования становится сомнительной. Гемодинамическая классификация ЛГ, согласно данным Всемирного симпозиума (2019), включает различные комбинации изменений ДЛАСр, давления заклинивания легочной артерии, ДПГ, СВ и ЛСС, оцененных в стабильных клинических условиях, и подразумевает выделение пре-, посткапиллярной и комбинированной ЛГ. Рассмотрены возможности неинвазивной диагностики легочной гипертензии с помощью эхокардиографии. Дано понятие эхокардиографической вероятности легочной гипертензии, которое основывается на определении градиента трикуспидальной регургитации в сочетании с рядом дополнительных признаков, в том числе со стороны правых камер сердца, в связи с чем в статье также обсуждаются вопросы оценки функции правого желудочка при легочной гипертензии. Рассмотрены проблемы, преимущества и перспективы применения стресс-эхокардиографии для выявления ЛГ на ранних стадиях. Предложены современные критерии стресс-индуцированной ЛГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочная гипертензия; эхокардиография; стресс-эхокардиография; правый желудочек.

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE RIGHT VENTRICLE, HEMODYNAMIC CHARACTERISTIC AND DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION

© Victor N. Fedorets¹, Tatyana V. Naiden²

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 23.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. Current review article presents the main parameters of the pulmonary circulation, including pulmonary artery pressure (systolic, mean, PAPmean), pulmonary vascular resistance (PVR), pulmonary artery wedge pressure (PAWP), diastolic pulmonary gradient (DPG). The first hemodynamic definition of PH was given at the eponymous World Symposium on PH, (WSPH, 1973) in Geneva as an increase of resting PAPmean >25 mm Hg, determined by right heart catheterization. In 2013, WSPH experts showed that the value of mPAP, used in isolation, is not accurate enough for the clinical characterization of PH, since its increase can have different causes. Inclusion of PVR into the definition of precapillary PH makes it possible to distinguish increases in PAPmean due to pathology of the lungs and pulmonary vessels from those resulting from an increase in PAWP or cardiac output. PVR values ≥ 3 WU indicate overt precapillary PH, in which correction of congenital systemic pulmonary bypass becomes questionable. The hemodynamic classification of PH, according to the WSPH (2019), includes various combinations of changes in PAPmean, PAWP, DPG, CO and PVR, assessed in a stable clinical setting, and propose to divide PH to pre-, post-capillary and combined hemodynamic variants. The possibilities of non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension using echocardiography are discussed. The concept of echocardiographic probability of pulmonary hypertension is given, which is based on determining the gradient of tricuspid regurgitation in combination with a number of additional signs, including those from the right heart chambers. In this connection, the article also discusses the issues of assessing the function of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. The problems, advantages and prospects of using stress echocardiography to detect PH in the early stages are considered. Modern criteria for stress-induced PH have been proposed.

KEY WORDS: pulmonary hypertension; echocardiography; stress-echocardiography; right ventricular.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой патологическое состояние, которое может быть следствием различных заболеваний легких, сердца и сосудов легких. В свою очередь, повышение давления в легочной артерии (ЛА) непосредственно влияет на гемодинамику, в том числе за счет нагрузки на правые камеры сердца. Эхокардиография (ЭхоКГ), согласно современным рекомендациям, служит методом первой линии для оценки вероятности ЛГ, а также доступным методом для динамического наблюдения. ЭхоКГ также позволяет оценить структурно-функциональные характеристики правых камер сердца, что может быть использовано при планировании лечения и прогнозировании течения заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С 1973 года, когда в Женеве состоялся Всемирный симпозиум по ЛГ, данное состояние определяли по увеличению среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) в покое >25 мм рт.ст., полученного методом катетеризации. Данное определение фигурирует и в современных рекомендациях Европейского общества

кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS, 2015) [1–4].

При этом пороговым значением ДЛАСр у здоровых субъектов принято считать 20 мм рт.ст. Пациентов же, имеющих ДЛАСр в диапазоне 21–24 мм рт.ст., предложено относить к группе риска развития ЛГ при наличии отягощенного анамнеза и использовать ЭхоКГ с физической нагрузкой (стресс-ЭхоКГ) для выявления латентной ЛГ [5–7].

Члены Всемирного симпозиума по ЛГ (World Symposium in Pulmonary Hypertension, WSPH, 2013, 2019), объединив клиническое и гемодинамическое определение ЛГ, предложили снизить пороговое значение ДЛАСр до 20 мм рт.ст. Ввиду того, что увеличение ДЛАСр может иметь разные причины (увеличение сердечного выброса, СВ, сердечные шунты слева направо, повышение давления заклинивания легочной артерии, ДЗЛА, при заболеваниях левых камер, гиперкоагуляцию и, наконец, заболевания сосудов легких, связанные со структурными изменениями легочных артерий малого калибра), изолированного повышения ДЛАСр недостаточно для определения ЛГ. Включение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) в определение прекапиллярной ЛГ позволяет отличить повышение ДЛАСр вследствие патологии легких и сосудов легких от тех, которые возникают из-за повыше-

ния давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) или сердечного выброса.

Так, прекапиллярная ЛГ лучше всего определяется по сочетанию ДЛАср >20 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 3 WU, что подчеркивает необходимость катетеризации сердца с обязательным измерением СВ и точным измерением ДЗЛА [4].

Для пациентов с ЛГ вследствие заболевания левых камер сердца эксперты Симпозиума (WSPH, 2019) отмечают повышение ДЛАср, которое будет сочетаться с увеличением ДЗЛА, тогда как при комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ увеличение ЛСС ≥ 3 WU сочетается с увеличением диастолического пульмонального градиента, который определяется как разница между диастолическим давлением в легочной артерии (ДДЛА) и ДЗЛА.

Таким образом, гемодинамическая классификация ЛГ, согласно WSPH (2019), включает различные комбинации изменений ДЛАср, ДЗЛА,

Таблица 1

Гемодинамическая характеристика легочной гипертензии (WSPH, 2019)

Определение	Характеристика	Клинические группы
Легочная гипертензия	ДЛАср ≥ 20 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	ДЛАср ≥ 20 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. ЛСС ≥ 3 WU	1. Легочная артериальная гипертензия. 3. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких. 4. Хроническая ТЭЛГ. 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	ДЛАср ≥ 20 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. ЛГ, обусловленная патологией левых камер сердца. 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПП < 7 мм рт.ст. и/или ЛСС < 3 WU	
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	ДПП ≥ 7 мм рт.ст. и/или ЛСС ≥ 3 WU	

Примечание: ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии; ДПП — диастолический пульмональный градиент; ЛГ — легочная гипертензия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ДЛАср — среднее давление в легочной артерии; ТЭЛГ — тромбоэмболическая легочная гипертензия.

ДПП и ЛСС, оцененных в стабильных клинических условиях, и подразумевает выделение пре-, посткапиллярной и комбинированной ЛГ (табл. 1).

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ПРИСУТСТВИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Относительно недавно в практической эхокардиографии применялась классификация, принятая в 2003 году экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2003) с подразделением ЛГ на три степени в зависимости от значений расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА): легкую (25–45 мм рт.ст.); умеренную (46–65 мм рт.ст.) и тяжелую (выше 65 мм рт.ст.). Сходную классификацию можно найти в других работах, где верхней границей нормы СДЛА служит значение 36 мм рт.ст., диапазон СДЛА от 37 до 50 мм рт.ст. относится к легочной гипертензии 1 степени, от 50 до 70 мм рт.ст. — ЛГ 2 степени, а >70 мм рт.ст. — к ЛГ 3 степени [8].

Однако при сравнительном анализе показателей ДЛАср, полученных инвазивным способом, с расчетными значениями, определенными эхокардиографически, обнаружили достаточно весомые расхождения, связанные, главным образом, с недооценкой давления в правом предсердии (ПП) и/или некорректным измерением градиента трикуспидальной регургитации (ТР). В связи с чем впервые в рекомендациях ESC/ERS (2015) было предложено определять ЭхоКГ-вероятность ЛГ, понятие которой помимо оценки пикового градиента ТР включает также ряд дополнительных признаков (табл. 2). Как следует из таблицы, пиковая скорость струи ТР менее 2,8 м/с свидетельствует об отсутствии ЛГ, тогда как скорость выше 3,4 м/с соответствует

Таблица 2

ЭхоКГ-вероятность присутствия легочной гипертензии у пациентов с симптомами и подозрением на легочную гипертензию (ESC/ERS, 2015)

Максимальная скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	Присутствие дополнительных ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии	ЭхоКГ-вероятность легочной гипертензии
$\leq 2,8$ или не измеряется	Нет	Низкая
$\leq 2,8$ или не измеряется	Да	Умеренная
2,9–3,4	Нет	
2,9–3,4	Да	Высокая
$> 3,4$	Не требуется	

высоковероятной ЛГ, при значениях в интервале 2,8–3,4 м/с необходима оценка дополнительных эхокардиографических признаков легочной гипертензии.

К дополнительным ЭхоКТ-признакам легочной гипертензии относят:

- увеличение правого желудочка (ПЖ), соотношение размеров ПЖ и ЛЖ на базальном уровне $>1,0$;
- уплощение межжелудочковой перегородки (МЖП);
- индекс эксцентричности ЛЖ $>1,1$;
- диаметр легочной артерии >25 мм;
- скорость начальной диастолической легочной регургитации $>2,2$ м/с;
- время ускорения (acceleration time, AT) в ВТПЖ <105 мс и/или среднесистолическая выемка;
- диаметр нижней полой вены (НПВ) >21 мм и снижение ее коллабироваия $<50\%$ при вдохе через нос или $<20\%$ при спокойном вдохе;

- индекс объема правого предсердия (ПП) >32 мл/м² для мужчин, >28 мл/м² для женщин (рис. 1–4) [9].

Важно отметить, что с помощью ЭхоКТ можно не только определить расчетное давление в ЛА, но и выявить причину, последствия и осложнения ЛГ (оценить состояние правых камер, исключить поражения митрального и аортального клапанов, врожденные пороки сердца с шунтированием крови слева направо).

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В настоящее время подходы в оценке систолической функции ПЖ все более смещаются в сторону использования более объективных количественных способов, доступных в рутинной эхокардиографической практике. К ним относятся фракционное изменение площади (FAC), амплитуда систолической экскурсии трикуспидального

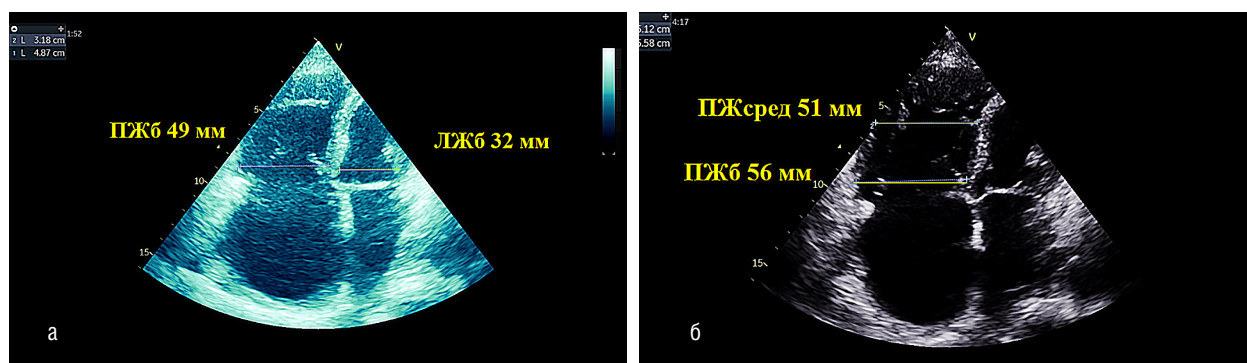


Рис. 1. Дилатация правого желудочка и правого предсердия (а), соотношение размеров правого и левого желудочков на базальном уровне $>1,0$ (б). ПЖб — поперечный размер правого желудочка на базальном уровне; ПЖсред — поперечный размер правого желудочка на срединном уровне; ЛЖб — поперечный размер левого желудочка на базальном уровне

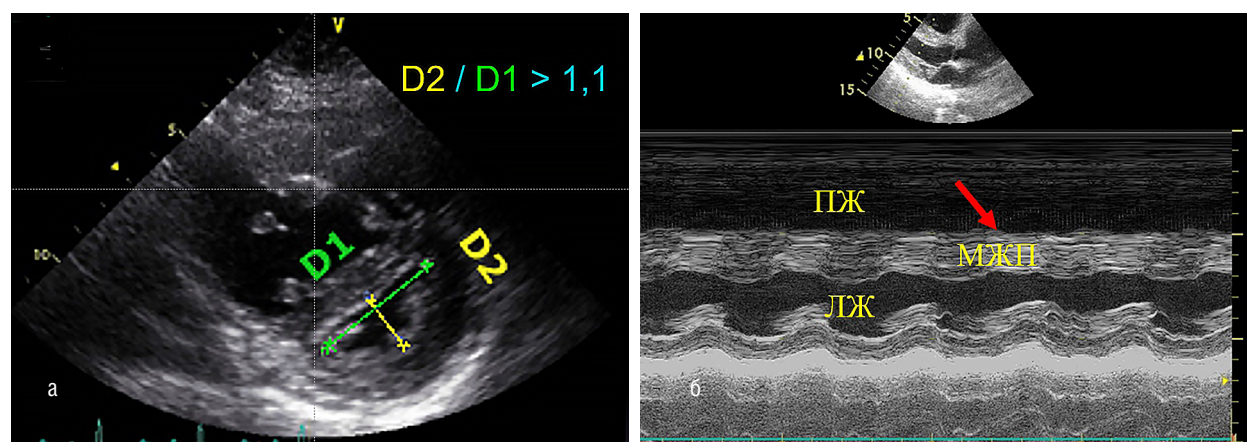


Рис. 2. Уменьшение полости, D-образная форма левого желудочка, расчет индекса эксцентричности (а), уплощение, парадоксальное движение МЖП (б, красная стрелка). ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка

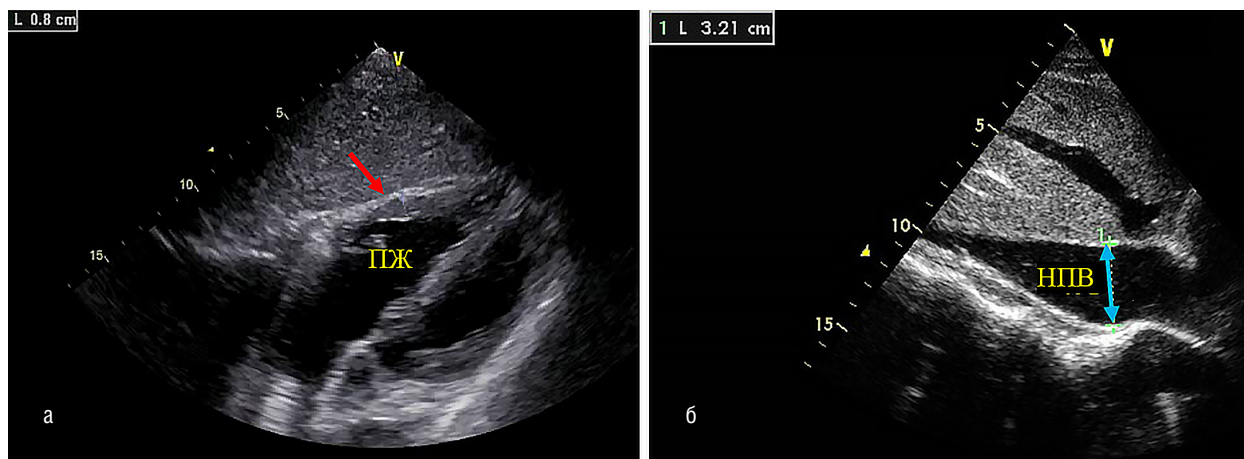


Рис. 3. Гипертрофия стенки правого желудочка, 8 мм (а), расширение НПВ, 32 мм (б) и снижение ее коллабирования. ПЖ — правый желудочек; НПВ — нижняя полая вена

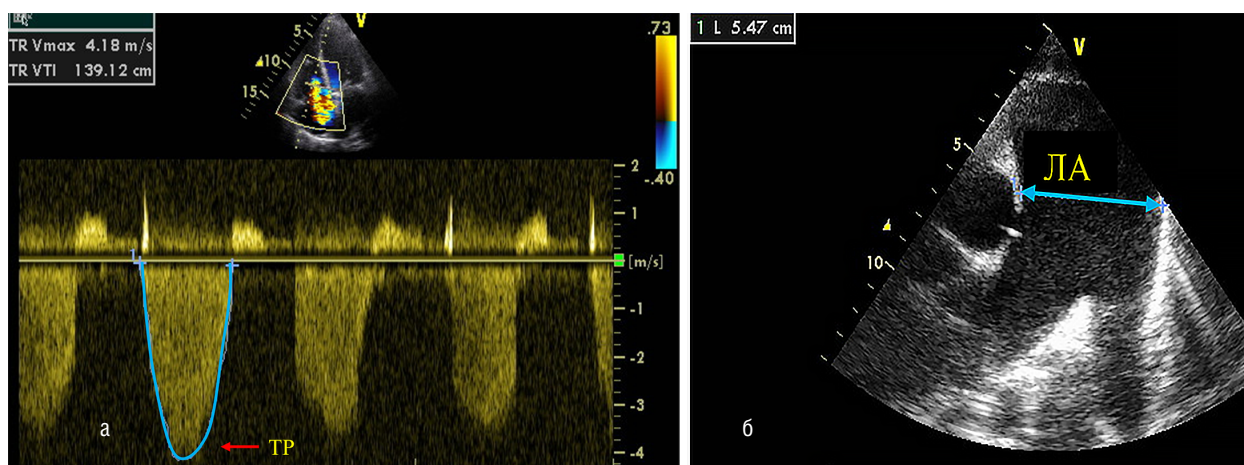


Рис. 4. Значительная скорость трикуспидальной регургитации: 4,18 м/с (а) и расширение легочной артерии: 55 мм (б). ТР — трикуспидальная регургитация; ЛА — легочная артерия

кольца (TAPSE), тканевая скорость движения латеральной части трикуспидального кольца (S') и индекс работы миокарда (MPI). Комбинируя данные показатели, например, S' и MPI, можно с большей уверенностью судить о наличии дисфункции ПЖ.

По данным литературы, среди параметров ПЖ, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ЛГ, отмечают снижение фракции выброса (ФВ ПЖ), снижение TAPSE, нарастание объема и давления в правых камерах и ЛА, увеличение индекса эксцентричности ЛЖ, MPI, dp/dt , скорости струи ТР, уровня $BNP > 50$ ng/l, $NT-proBNP > 300$ ng/ml, наличие перикардального выпота, снижение потребления кислорода менее 15 мл/кг/мин, дистанция теста с 6-минутной ходьбой < 440 м.

Наиболее современным предиктором неблагоприятного прогноза сегодня считается снижение значений продольной, радиальной и циркулярной деформации ПЖ. Возможности трехмерной эхокардиографии также позволяют с большей точностью и воспроизводимостью оценить нару-

шения глобальной и регионарной сократимости, диссинхронию ПЖ [10].

Следует отметить, что при сопоставлении данных ЭхоКГ и МРТ при ЛГ только ФВ ПЖ, измеренная при 3D-ЭхоКГ, обладала наибольшим коэффициентом корреляции [11], что подтверждается другими данными о высокой чувствительности и специфичности ФВ (90 и 83% соответственно) и глобальной продольной деформации (89 и 77%, соответственно) в 3D-ЭхоКГ как предикторов правожелудочковой недостаточности при ЛГ [12, 13]. Приводятся пороговые значения следующих предикторов: ФАС ПЖ — 38%, S' (ТАМ) — 9,2 см/с, TAPSE — 16 мм, 3D-ФВ ПЖ — 39% [14].

ВОЗМОЖНОСТИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Клиническое значение стресс-ЭхоКГ-теста при ЛГ состоит в обнаружении стресс-инду-

цированного увеличения СДЛА у пациентов с нормальными пограничными значениями СДЛА в покое и пациентов повышенного риска. При проведении стресс-ЭхоКГ, исследователь может не только рассчитать величину давления в ЛА в покое и на фоне физической нагрузки (ФН), но и установить возможные причины ЛГ, определить прогноз, оценить эффективность проводимой специфической терапии и даже выявить заболевание на доклинической стадии.

Оценка ЛСС, ДЗЛА и СВ при физической нагрузке, а также дифференциация клинических групп ЛГ с помощью катетеризации является сложной задачей. Наиболее важна оценка степени ЛГ во время ФН при заболеваниях митрального и аортального клапанов, сердечной недостаточности, врожденных пороках сердца, болезнях соединительной ткани, аутоиммунных заболеваниях, состоянии после трансплантации легких. Использование определения давления в ЛА только в покое приводит к тому, что у 80% пациентов диагноз ЛГ устанавливается лишь после обнаружения правожелудочковой недостаточности. Стресс-ЭхоКГ позволяет заподозрить наличие ЛГ уже на ранних стадиях болезни.

Референсные значения СДЛА и срДЛА при проведении стресс-теста до настоящего времени не определены. По данным EACVI/ASE (2017), СДЛА в норме не должно превышать 40–43 мм рт.ст. при ФН. В настоящее время обсуждается значение комбинированного критерия: увеличение ДЛАср >30 мм рт.ст. и ЛСС >3 WU. По данным экспертов EACVI (2018), пороговые значения СДЛА у здоровых лиц на пике нагрузки составили 34 мм рт.ст., ДЛАср — 21 мм рт.ст. с большей чувствительностью и специфичностью (82 и 36% для СДЛА; 91 и 55% для ДЛАср, соответственно).

Ввиду отсутствия крупных проспективных исследований клиническая ценность стресс-ЭхоКГ в выявлении ЛГ при нагрузке в настоящее время обсуждается [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно Российским рекомендациям 2013 года, верификация диагноза ЛГ с помощью катетеризации правых камер сердца необходима для больных с легкой ЛГ, по данным доплеровского исследования, имеющих II и III функциональный класс сердечной недостаточности (ВОЗ) для определения тактики лечения. У больных с умеренной и тяжелой ЛГ проведение катетеризации сердца с определением ге-

модинамических показателей необходимо для оценки прогноза [2, 17].

Трансторакальная ЭхоКГ остается незаменимым методом не только для оценки расчетного СДЛА, но и для определения ЭхоКГ-вероятности ЛГ, состояния правых отделов сердца, возможных причин ЛГ. Роль ЭхоКГ у пациентов с ЛГ будет непрерывно увеличиваться в связи с внедрением в клиническую практику новых информативных показателей для оценки функции ПЖ (ФВ в 3D-режиме, глобальная деформация ПЖ).

В то же время клиническое значение стресс-ЭхоКГ-теста при ЛГ состоит в обнаружении стресс-индуцированного увеличения ДЛАср у пациентов с пограничными значениями данного показателя в покое и пациентов повышенного риска до манифестации заболевания, на ранних этапах поражения легочного русла. Несмотря на то что референсные значения результатов стресс-теста до настоящего времени не определены и обсуждается значение комбинированного критерия стресс-индуцированной ЛГ (ДЛАср >30 мм рт.ст. в сочетании с ЛСС >3 WU), дальнейшие исследования в этой области необходимы и будут способствовать усовершенствованию ранней диагностики легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудинова А.Н., Рейза В.А., Гончаров С.А. Закономерности изменений качества жизни у мужчин моложе 60 лет с легочной гипертензией при инфаркте миокарда. Медицина: теория и практика. 2020; 5(3): 32–8.
2. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Диагностика заболеваний системы дыхания и ее патофизиологические основы: III. Cor pulmonare — легочное сердце. Russian Biomedical Research. 2020; 5(2): 4–16.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016; 37(1): 67–119.
4. Galiè N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013; 62(25): 1–3.
5. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., Simonneau G. 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. European Respiratory Journal. 2019; 53: 2–148.

6. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009; 34(4): 888–94.
7. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A. et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary hemodynamics during exercise. *European Respiratory Journal*. 2017; 50 (5): 1–18.
8. Chin K.M., Ruggiero R., Bartolome S. et al. Long-term therapy with oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension failed to lead to improvement in important physiologic measures: results from a single center. *Pulmonary Circulation*. 2015; 5(3): 513–20.
9. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017; 18(12): 1–10.
10. Kong D., Shu X., Dong L. et al. Right ventricular regional systolic function and dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension evaluated by three-dimensional echocardiography // *Journal of American Society of Echocardiography*. 2013; 26: 649–56.
11. Freed B.H., Gomberg-Maitland M., Lang R.M. et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012; 14(11): 1–9.
12. Vitarelli A., Mangieri E., Terzano C. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *Journal of American Heart Association*. 2015; 19, 4(3): 1–584.
13. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*. 2013; 62(25): 42–50.
14. Grünig E., Weissmann S., Ehlken N. et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009; 7, 119(13): 1747–57.
15. Fauvel C., Raitiere O., Burdeau J. et al. Impact of the new PH guidelines on echocardiographic definition leading to double demand of right heart catheterization. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2020; 21(1): 319–951.
16. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009; 179(7): 615–21.
17. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тром-

боэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88(9): 90–101.

REFERENCES

1. Kudinova A.N., Rejza V.A., Goncharov S.A. Zakonomernosti izmenenij kachestva zhizni u muzhchin molozhe 60 let s legochnoj gipertenziej pri infarkte miokarda [Patterns of changes in the quality of life in men younger than 60 years with pulmonary hypertension in myocardial infarction]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5(3): 32–8. (in Russian)
2. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. Diagnostika zabolevanij sistemy dyhaniya i ee patofiziologicheskie osnovy: III. Cor pulmonare — legochnoe serdce [Diagnostics of diseases of the respiratory system and its pathophysiological foundations: III. Cor pulmonare — pulmonary heart]. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(2): 4–16. (in Russian)
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016; 37(1): 67–119.
4. Galiè N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(25): 1–3.
5. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., Simonneau G. 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019; 53: 2–148.
6. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009; 34(4): 888–94.
7. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A. et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary hemodynamics during exercise. *European Respiratory Journal*. 2017; 50 (5): 1–18.
8. Chin K.M., Ruggiero R., Bartolome S. et al. Long-term therapy with oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension failed to lead to improvement in important physiologic measures: results from a single center. *Pulmonary Circulation*. 2015; 5(3): 513–20.
9. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017; 18(12): 1–10.

10. Kong D., Shu X., Dong L. et al. Right ventricular regional systolic function and dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension evaluated by three-dimensional echocardiography // *Journal of American Society of Echocardiography*. 2013; 26: 649–56.
11. Freed B.H., Gomberg-Maitland M., Lang R.M. et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012; 14(11): 1–9.
12. Vitarelli A., Mangieri E., Terzano C. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *Journal of American Heart Association*. 2015; 19, 4(3): 1–584.
13. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*. 2013; 62(25): 42–50.
14. Grünig E., Weissmann S., Ehlken N. et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009; 7, 119(13): 1747–57.
15. Fauvel C., Raitiere O., Burdeau J. et al. Impact of the new PH guidelines on echocardiographic definition leading to double demand of right heart catheterization. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2020; 21(1): 319–951.
16. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiration and critical care medicine*. 2009; 179(7): 615–21.
17. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv. [Therapeutic archive]*. 2016; 88(9): 90–101.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16*

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 «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 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 annashapovalova@yandex.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 возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.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 лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му 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 «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» 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.
3. Резюме (Abstract) (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 «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» 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 ин-

формации. 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 пристатейном 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., Темкин Я. С., Лихачев 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 resonance. 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&d_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.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, 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.: Sovremennye 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 algoritm nakhozheniya 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 vnutriutrobnoy 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.; рецензий 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 две — 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 на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. 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. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинко-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинко-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдается документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

