

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

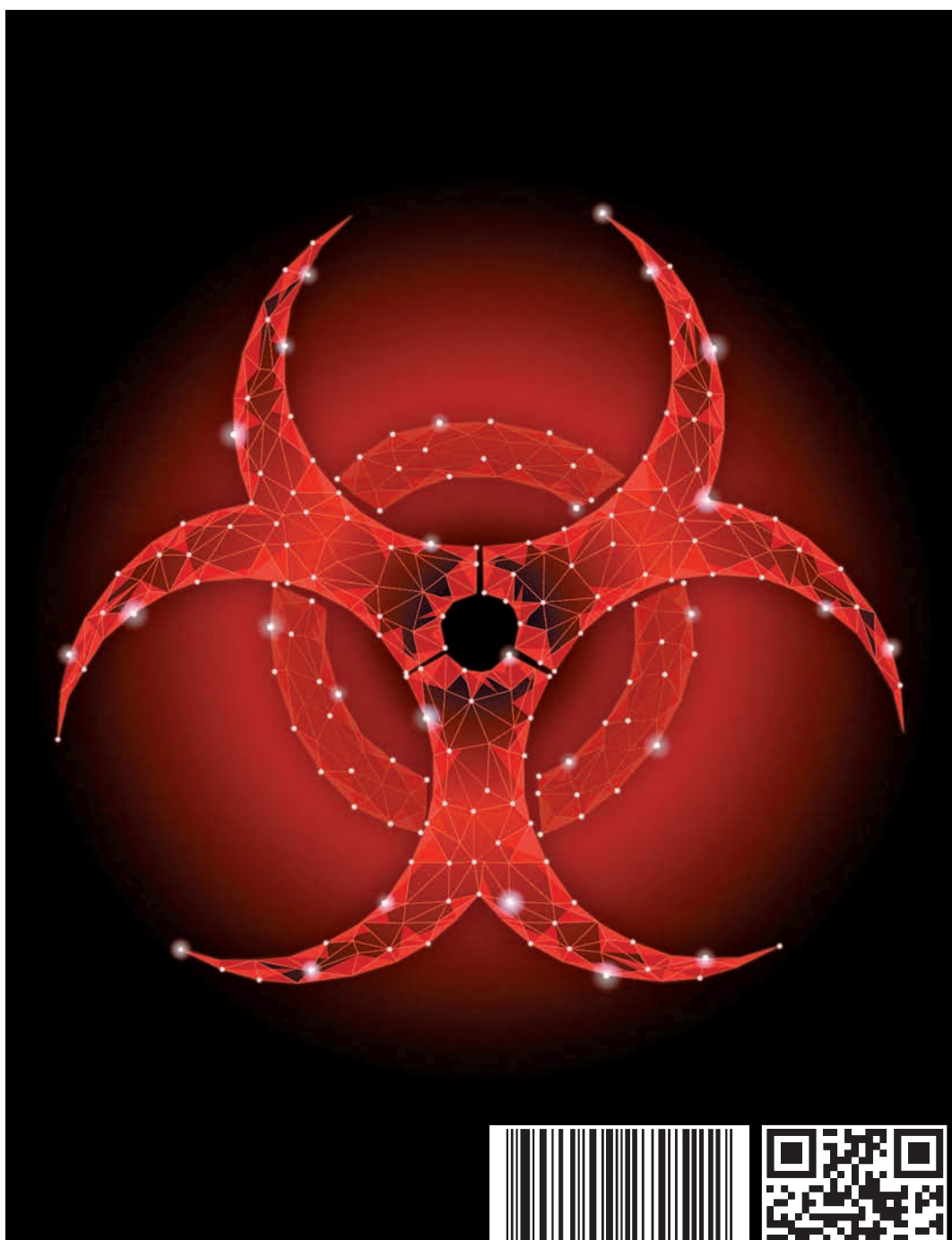
Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр; распространенность инфекции, вызванной вирусом герпеса человека, в детской популяции

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Комплексная терапия острых тонзиллофарингитов у детей; профилактика нарушений биоценоза при антибактериальной терапии острых респираторных инфекций

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии; функциональные и морфологические изменения сердца при менингококковой инфекции у детей



4 602009 279522



ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ



ГАЛАВИТ®

иммуномодулятор с доказанным
противовоспалительным действием

СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ^{1,2}

СПОСОБСТВУЕТ БЫСТРОМУ
КУПИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ^{1,2}

ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ КУРСОВЫЕ
ДОЗЫ АНТИБИОТИКОВ³



СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

GALAVIT.RU

Р N000088/02; Р N000088/03. ООО «Сэлвим». Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

1. Крюков А.И. Эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств Herpesviridae и Papillomaviridae / А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.А. Попова, М.В. Савостикова // РМЖ. – 2016. - № 21. – С. 1435-1440. 2. Латышева, Т.В. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит / Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова, К.С. Манько // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4. №3. – С. 95-99.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Галавит.

PMJ

№ 10, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Н.Ш. Бегмуродова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 269579

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.11.2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Современные аспекты нарушений**сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза
у больных корью***В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, О.С. Астрина, Н.И. Алешина,
Н.А. Цветкова, Е.Т. Вдовина, Л.Н. Наврузова*

4

**Роль метаболических и иммунологических нарушений
в прогрессировании хронического гепатита С***Е.П. Патлусов, Ж.Б. Понежева, И.В. Маннанова*

7

**Системный воспалительный ответ у больных
ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции***А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Алешукина,
А.А. Рындич, А.Г. Суладзе, Л.И. Досягаева,
А.Ю. Буравлев, Т.И. Твердохлебова, А.С. Журавлев*

12

**Место инфекции, вызванной вирусом герпеса
человека 6А/В, в детской популяции***Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, Е.Ю. Солдатова,
А.Д. Музыка, А.В. Горелов*

17

**Комплексный подход к терапии острых
тонзиллофарингитов у детей старше 1 года***Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, А.А. Плоскирева,
Э.С. Сидельникова, О.О. Погорелова, А.В. Горелов*

22

**Профилактика нарушений биоценоза у детей
с острыми респираторными инфекциями,
получающих антибактериальную терапию***А.В. Горелов, Е.В. Мелехина, Э.С. Сидельникова*

26

ОБЗОРЫ

**Роль короткоцепочечных жирных кислот
в патогенезе острых кишечных инфекций
и постинфекционных синдромов***Р.К. Тлюстангелова, С.В. Долинный, Н.Ю. Пшеничная*

31

**Клинические формы вирусной инфекции
Эпштейна — Барр***Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Т.И. Попова*

36

**Острые респираторные инфекции у детей:
оптимизация тактики терапии***С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка, А.В. Горелов*

42

**Эффективность применения макролидов
в лечении больных урогенитальными инфекциями***А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев*

46

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Реактивация хронического гепатита В
после отмены терапии***В.В. Макашова, Х.Г. Омарова*

50

**Функциональные и морфологические изменения сердца
при менингококковой инфекции у детей***М.В. Быков, В.В. Лазарев, И.А. Солдатова, О.Б. Мурзина,
И.В. Захарова, Е.Н. Великанова, Д.В. Чернышов, В.В. Серова,
С.В. Николаева, Т.А. Руженцова, А.В. Горелов*

52

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



Уважаемые коллеги!

Мы рады представить вашему вниманию второй выпуск «РМЖ», посвященный актуальным проблемам инфекционных болезней, которые уже давно не рассматриваются как узкая дисциплина, ибо в инфекционный процесс вовлекаются самые разные органы и системы нашего организма. Инфекционные болезни преследуют человечество на протяжении всей его многовековой истории, и, несмотря на успехи современной медицины, люди продолжают заражаться и болеть ими.

На страницах этого номера вы найдете актуальные данные, касающиеся современных лабораторных технологий диагностики, прогнозирования исходов течения инфекционных болезней с оценкой эффективности терапии, а также материалы в помощь практикующему врачу.

В рубрике «Оригинальные статьи» представлены результаты исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью, описано влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С, дана оценка системного воспалительного статуса при ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии.

Отдельное внимание уделено самой распространенной группе инфекционных заболеваний — острым респираторным вирусным инфекциям. Несомненный интерес представляет работа коллектива авторов, посвященная вопросам профилактики нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию.

Надеемся, что чтение данного номера не только принесет вам практическую пользу, но и расширит ваши представления о возможностях современных методов лабораторной диагностики и подходах к терапии инфекционных болезней.

От имени редакции «РМЖ» благодарю авторов, участвовавших в создании этого номера!

**Главный редактор номера
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Александр Васильевич Горелов**

Современные аспекты нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью

Академик РАН В.В. Малеев¹, д.м.н. Е.Н. Лазарева¹, к.б.н. О.С. Астрина¹, к.м.н. Н.И. Алешина¹, Н.А. Цветкова², Е.Т. Вдовина², Л.Н. Наврузова²

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
²ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью, позволяющие рассматривать современные аспекты патогенеза кори.

Цель исследования: определить роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью.

Материал и методы: проводили клинико-лабораторное обследование 40 пациентов в возрасте $36,9 \pm 9,2$ года с диагнозом «корь», верифицированным методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Степень индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов изучали на агрегометре AP-2110 («Солар»). Активность фактора Виллебранда определяли на агрегометре LA 230 (НПО «БИОЛА») тест-системами Виллебранд-тест НПО «Ренам», а D-димеры — на автоматизированном коагулологическом анализаторе Sysmex CS5100 тест-системами D-Dimer INNOVANCE, Siemens.

Результаты исследования: в ходе исследования у 100% больных зарегистрированы розеолезно-папулезные элементы сыпи, склонные к слиянию и в 3,3% — петехиальные. Все элементы регрессировали через фазу пигментации. В общем анализе крови в 97,1% случаев отмечали палочкоядерный нейтрофилез ($13,4 \pm 2,4\%$) при общем количестве лейкоцитов до $6,5 \pm 0,2 \times 10^9$ /л. В 66,7% случаев регистрировали тромбоцитопению до 97×10^9 /л, при этом MPV и PDW оставались в пределах нормы. Средние значения степени агрегации тромбоцитов указывали на повышение их функциональной активности, однако у четверти больных отмечали снижение в среднем до 30,4%. В 73,6% случаев регистрировали вторую волну агрегации. У всех больных отмечено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда до $157,8 \pm 7,58\%$ и в 75% случаев — повышение концентрации D-димеров.

Заключение: для современного течения кори характерно значительное повреждение эндотелия сосудов, что влечет усиление регенеративных процессов, осуществляемых тромбоцитами с развитием их гиперагрегации. Однако выявленная у отдельных больных гипоагрегация тромбоцитов нацеливает на вероятность развития геморрагического синдрома, способного повлиять на тяжесть и исход болезни.

Ключевые слова: корь, гемостаз, агрегация, эндотелий.

Для цитирования: Малеев В.В., Лазарева Е.Н., Астрина О.С. и др. Современные аспекты нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью. РМЖ. 2019;10:4–7.

ABSTRACT

Abnormalities of vascular and platelet responses in measles: state-of-the-art

V.V. Maleev¹, E.N. Lazareva¹, O.S. Astrina¹, N.I. Aleshina¹, Tsvetkova², E.T. Vdovina², L.N. Navruzova²

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

We report our findings on vascular and platelet responses as the stages of hemostasis in measles to address current aspects of measles pathogenesis.

Aim: to determine the importance of vascular and platelet response abnormalities in measles.

Patients and Methods: clinical laboratory tests were performed in 40 patients aged 36.9 ± 9.2 years with measles (the diagnosis was verified by ELISA) and 20 healthy volunteers. ADP-induced platelet aggregation and the degree of aggregation were assessed using AP-2110 aggregometer (Solar, Russian Federation). The activity of von Willebrand factor was evaluated using LA 230 aggregometer (BIOLA, Russian Federation) and von Willebrand test system (RENAM, Russian Federation). D-dimers were analyzed using Sysmex CS5100 coagulation analyzer and D-Dimer INNOVANCE test system (Siemens, Germany).

Results: confluent maculopapular rash was detected in 100% and petechial rash in 3.3%. Complete blood count has revealed elevated band neutrophil count ($13.4 \pm 2.4\%$) and normal white blood cells ($6.5 \pm 0.2 \times 10^9$ /L) in 97.1%. Thrombocytopenia (97×10^9 /L) but normal MPV and PDW were identified in 66.7%. Mean degrees of platelet aggregation demonstrate their increased functional activity. However, the degree of platelet aggregation was reduced to, on average, 30.4% in a quarter of patients. Second wave aggregation was revealed in 73.6%. Significant increase in the activity of von Willebrand factor (up to $157.8 \pm 7.58\%$) was detected in 100% and increase in D-dimer levels in 75%.

Conclusions: currently, measles is characterized by significant vascular damage which enhances regenerative processes mediated by platelets and results in platelet hyperaggregation. However, hypoaggregation revealed in some patients indicate potential hemorrhagic syndrome affecting the severity and the outcomes of measles.

Keywords: measles, hemostasis, aggregation, endothelium.

For citation: Maleev V.V., Lazareva E.N., Astrina O.S. et al. Abnormalities of vascular and platelet responses in measles: state-of-the-art. RMJ. 2019;10:4–7.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости корью. По данным ВОЗ, ежегодно в странах Европы (Австрия, Румыния, Болгария, Бельгия, Чехия, Венгрия, Франция, Германия, Швеция, Италия, Португалия, Исландия, Испания, Швейцария) регистрируют более 2000 случаев, в т. ч. среди взрослого населения. По мнению Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, основной причиной эпидемии является резкое уменьшение количества привитых детей [1–4]. Несмотря на принятые безопасные и экономически эффективные меры профилактики, направленные на успешное осуществление программы элиминации кори в Российской Федерации (РФ) к 2015 г. и снижение ее инцидентности на большинстве территорий страны, заболевание не утратило своей актуальности [5]. Так, за 2018 г. показатель заболеваемости этим острым высококонтагиозным вирусным заболеванием вырос в 3,5 раза по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. и составил 1,73 на 100 тыс. человек, число заболевших — 2538 [6]. На сегодняшний день весьма широко представлены вопросы, затрагивающие проблемы эпидемиологии, иммунопрофилактики и профилактики кори. Известно, что внедрение вируса кори происходит через эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей и конъюнктивы с последующим проникновением в подслизистую оболочку и регионарные лимфатические узлы и формированием высокой концентрации вируса в лимфатических узлах, селезенке, печени, миндалинах, фолликулах, миелоидной ткани костного мозга к середине инкубационного периода [7].

В последние годы было доказано, что патогенные и аттенуированные вирусы кори дикого типа используют CD46 в качестве рецептора входа в клетку [8], который также известен как мембранный кофакторный белок, экспрессируемый всеми клетками человека (кроме эритроцитов), в т. ч. тромбоцитами [9]. Данный факт не исключает, что определенную роль в патогенезе кори выполняют и тромбоциты, поскольку в основе экзантемы, являющейся патогномичным синдромом этой вирусной инфекции, лежат нарушения микроциркуляции, повреждение стенок сосудов в виде периваскулярного отека, диapedеза эритроцитов с повышением их агрегации, геморрагий и, в части случаев, некрозов. Развитие тяжелых осложнений, таких как коревой энцефалит, кератит с полной потерей зрения, панэнцефалит, пневмония, а также высокий риск прерывания беременности являются вероятным следствием проявления некупированного тромбгеморрагического синдрома [7, 10]. Помимо этого, некоторые исследователи среди атипичных форм кори выделяют геморрагическую, сопровождающуюся множественными кровоизлияниями на кожных покровах, гематурией и меленой — «черную корь» [11].

Однако, по данным литературы, исследования гемостаза на современном уровне, с преимущественным акцентом на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, у больных корью систематически не проводились.

Цель исследования: определить роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 2017–2018 гг. на базе отделений ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора было про-

ведено клинико-лабораторное наблюдение и обследование 40 больных с диагнозом «корь», верифицированным методом иммуноферментного анализа с определением класса IgM. У больных, включенных в группу исследования, болезнь протекала в среднетяжелой форме без осложнений. Возраст пациентов составлял $36,9 \pm 9,2$ года, при этом преобладали лица мужского пола (62,5%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В основном (75%) больные поступали на 2-е сут от момента появления высыпаний, что соответствовало $6,3 \pm 0,9$ дня от начала болезни. В 16,7% случаев выявляли позднюю госпитализацию, связанную либо с поздним обращением за специализированной медицинской помощью (6,7%), либо с появлением высыпаний на 8–9-й день болезни (10,0%). В 87% случаев заражение происходило в результате контакта с больными корью.

Для оценки референсных значений показателей гемостаза было обследовано 20 практически здоровых лиц в возрасте $33,9 \pm 0,4$ года, объединенных в контрольную группу.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали с помощью индуктора АДФ в базовой концентрации 2×10^{-5} М на агрегометре AP-2110 («Солар») и оценивали по степени агрегации (V%).

Активность фактора Виллебранда определяли на агрегометре LA 230 (НПОБИОЛА) тест-системой Виллебранд-тест НПО «Ренам», D-димер — на автоматизированном коагулологическом анализаторе Sysmex CS5100 системой D-DimerINNOVANCE, Siemens.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10 Stat.Soft.Inc с применением параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 78,6% случаев корь характеризовалась острым началом с подъемом температуры тела до фебрильных значений, а у остальных регистрировали субфебрилитет с переходом в высокую пирексию в течение 4 сут. В этот период у больных отмечали выраженную слабость, светобоязнь, интенсивную головную боль разлитого характера, нарушение сна, сухой лающий кашель с развитием в динамике осиплости голоса, обильные выделения слизистого характера из носа. Кожные покровы были гиперемированы, горячие на ощупь, отмечали пастозность лица. С первых дней лихорадки у больных появлялись симптомы катарального конъюнктивита и склерита в виде инъектированности сосудов с проявлениями болезненности при движении глазных яблок.

В 80,1% случаев в момент поступления больных в стационар констатировали лимфаденопатию. Пальпировались в основном подчелюстные, передние и средние шейные лимфоузлы, безболезненные и не спаянные с окружающими тканями. Слизистая ротоглотки была гиперемирована, отмечали энантему на мягком и твердом небе, а также гипертрофию миндалин. В 61,4% случаев на слизистой оболочке щек регистрировали пятна Бельского — Филатова — Коплика, которые сохранялись в среднем до 9-го дня болезни.

Многие клиницисты у взрослых также регистрировали начало кори с катарального синдрома [12], другие отмечали к концу катарального периода некоторое снижение температуры [1]. В нашем же наблюдении температура тела выше 38°C у больных сохранялась более 2 сут в период разгара, который был ознаменован появлением розеолезно-папулезных элементов сыпи на 4-е сут болезни у всех больных.

По данным литературы, одним из основных симптомов, которые учитываются при дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний, протекающих с экзантемами, является этапность высыпаний, свойственная кори: вначале они появляются на лице, к началу 2-х сут распространяются на шею, верхнюю часть груди и верхние конечности, а к концу — на туловище и нижние конечности [7, 13]. Однако у 9 наблюдаемых нами пациентов сроки появления элементов сыпи сокращались до нескольких часов. Высыпания были представлены розеолами и папулами, склонными к слиянию, в результате чего сыпь приобретала розеолезно-папулезный характер у всех наблюдаемых больных, тогда как некоторые исследователи регистрировали данный симптом только в 84,1% случаев [12]. Элементы экзантемы становились крупными, неправильной формы, интенсивно розовой окраски. Следует отметить, что у 2 пациентов на 6-й день болезни отмечали единичные петехии в месте естественных складок кожи и регистрировали положительный симптом щипка.

С 9-го дня болезни элементы сыпи начинали регрессировать через стадию пигментации также поэтапно, но в обратном порядке относительно их появления в течение 2–4 сут. При этом температура тела постепенно снижалась до нормальных значений. В результате продолжительность лихорадки у наблюдаемых больных составила $8,9 \pm 0,4$ дня.

По литературным данным, развитие пигментации при кори связано с полнокровием и диapedезом эритроцитов в период разгара с последующим преобразованием гемоглобина в гемосидерин, при этом диapedез обусловлен выходом форменных элементов крови через стенки капилляров в связи с нарушением их тонуса и проницаемости [7], что послужило основанием для более детального исследования роли сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у наблюдаемых больных.

Среди клинических симптомов, свидетельствующих о патологических нарушениях со стороны органов дыхания, выделяли катар верхних дыхательных путей. Аускультативные изменения в легких отмечены в виде жесткого дыхания с момента поступления в стационар у 86,4% больных, а у 15,4% в сроки $8,3 \pm 0,4$ дня болезни регистрировали влажные рассеянные мелкопузырчатые хрипы. У этих больных на рентгенограмме легких выявляли признаки интерстициальной пневмонии. Со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировали тахикардию до 90 уд./мин на фоне пирексии. Со стороны пищеварительной системы наблюдались: снижение аппетита, в единичных случаях (7,1%) гепатомегалия и повышение концентрации общего билирубина за счет прямой фракции, повышение активности АЛТ и АСТ выявляли в 21,4% случаев.

По данным ряда исследователей, изменения в крови при кори в основном затрагивали лейкоцитарное звено в виде лейкопении со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а также ускорение скорости оседания эритроцитов, что свидетельствовало о значимости иммунологических изменений в патогенезе кори [7, 11, 12]. Однако при этом состоянии гемостаза оценивали лишь фрагментарно и только в случаях тяжело-го течения кори с развитием бактериальных осложнений.

В настоящее время установлена прямая зависимость гемостаза от патологических нарушений иммунной системы при многих инфекционных болезнях. Доказано, что активированные тромбоциты являются мощным и универсальным агентом иммунных и воспалительных эффекторных клеток. Они устанавливают связь между гемостазом и иммунной системой, осуществляя распознавание, функции сигнализации, передачи биологической информации и организации сложных физиологических и патологических воспалительных реакций [14–17]. В связи с этим одной из задач данного исследования явилось изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В общем анализе крови общее число лейкоцитов достигало $6,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, и только при поступлении в единичных случаях (13,6%) регистрировали лейкоцитоз от 9,9 до $14,8 \times 10^9/\text{л}$ и лейкопению до $4,0 \times 10^9/\text{л}$ (9,1%). При этом в 97,1% случаев отмечали повышенное количество палочкоядерных нейтрофилов до $13,4 \pm 2,4\%$ с максимальным значением 32%. Число эритроцитов значимо не изменялось и составляло в среднем $4,48 \pm 1,5 \times 10^{12}/\text{л}$, тогда как со стороны тромбоцитарного ростка в 66,7% случаев регистрировали тромбоцитопению с минимальными значениями до $97 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 1). При этом MPV и PDW оставались в пределах контрольных значений ($7,6 \pm 0,5$ фл и $16,9 \pm 0,3\%$). Учитывая статистически значимое уменьшение количества тромбоцитов без изменения соотношения их гетерогенных популяций, а также специфическую реакцию со стороны палочкоядерных нейтрофилов, можно утверждать, что тромбоцитопения является характерным симптомом при современном течении кори и ее возникновение можно объяснить интенсивным расходом кровяных пластинок как первичного барьера на пути распространения вируса в организме.

Средние значения степени агрегации тромбоцитов указывали на повышение их функциональной активности (см. табл. 1). Однако у четверти больных отмечали снижение степени агрегации в среднем до 30,4%, среди них у половины — до 23%. В то же время у 27,5% больных регистрировали максимальные значения гиперагрегации. При этом скорость агрегации статистически значимо не изменялась, и только у больных при минимальных значениях агрегации уменьшалась и скорость. В 73,6% случаев регистрировали

Таблица 1. Изменения показателей гемостаза у больных корью

Группа	Статистические параметры	Тромбоциты		vWF, %	D-димер, нг/мл
		Количество	V, %		
Контроль, n=20	M±m	364,2±9,5	47,8±3,7	61,1±4,6	458,3±23,4
	min/max	250/430	40/49	60/65	320/630
	mediana	358,4±7,6	45,4±2,1	61,1±4,6	405±35,6
Больные, n=40	M±m	158,6±8,3*	56,2±4,7**	157,8±4,6*	1321,2±61,7*
	min/max	97/440	20/99	118/240	890/1650
	mediana	130,9±7,5*	53,1±3,5**	155,1±3,6*	1293,4±54,6*

Примечание. V (%) – степень агрегации; vWF (%) – фактор Виллебранда; * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

вторую волну агрегации, в т. ч. среди больных со сниженными показателями степени и скорости агрегации. Важно отметить, что у больных с наличием единичных петехий агрегация тромбоцитов была снижена до 24% и отсутствовала вторая волна на агрегатограмме.

Одним из маркеров повреждения сосудистой стенки является фактор Виллебранда. Он обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [18]. У всех наблюдаемых больных было отмечено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда до $157,8 \pm 7,58\%$, что указывает на сохраняющееся воспаление и повреждение сосудистой стенки у пациентов с корью. При этом минимальные значения у больных превышали средние цифры у пациентов контрольной группы более чем в 1,5 раза.

Тест на D-димеры является определяющим исследованием при подозрении на тромботические нарушения. Повышение концентрации D-димеров выше средних значений контроля в данном исследовании регистрировали в 75% случаев, при этом в 35% случаев значения были выше 1000 нг/мл и только у 2 больных достигали 890 нг/мл (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что развитие инфекционного процесса в организме больных корью сопровождается выраженными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в виде значительно-

го повреждения сосудистой стенки, что, в свою очередь, на первых этапах сопровождается повышенным потреблением тромбоцитов для восстановления эндотелия, т. к. они содержат фактор роста эндотелия сосудов и тем самым являются единственными форменными элементами крови, которые осуществляют регенеративные процессы в поврежденной сосудистой стенке. Нельзя исключить также и факт изоляции вируса кори тромбоцитами как первичным барьером на пути внедрения возбудителя. Эти процессы требуют повышенного расхода кровяных пластинок, поэтому к моменту появления высыпаний возникает дефицит кровяных пластинок, проявляющийся тромбоцитопенией, но при этом они сохраняют функциональную активность с умеренным повышением. Однако выявление гипоагрегации тромбоцитов в некоторых случаях дает основание рассматривать истощение тромбоцитарного ростка, что может влиять на развитие геморрагического синдрома у этих больных.

Таким образом, в настоящее время у больных корью наблюдаются нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, и они могут носить определяющий характер для тяжести течения и исходов болезни. Поэтому для определения критериев риска возникновения осложнений со стороны гемостаза, а также для прогноза заболевания необходимо продолжить дальнейшее, более детальное изучение динамики всех звеньев гемостаза у больных корью.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С

Е.П. Патлусов^{1,2}, д.м.н. Ж.Б. Понежева³, И.В. Маннанова³

¹ФГКУЗ «5 ВКГ войск национальной гвардии» Российской Федерации, Екатеринбург

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С.

Материал и методы: под наблюдением находились 250 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на обследование и лечение, отсутствие противовирусной терапии в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания, заболевания печени, беременность, микст-гепатиты и коинфекция, отказ от проведения исследования и лечения. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. Наряду со стандартной панелью иммунного статуса определяли уровни циркулирующих лимфоцитов, проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию, пункционную биопсию печени с определением степени стеатоза печени. Степень жировой дистрофии печени оценивали по шкале CRN (2005 г.), по процентному содержанию жировой ткани в гепатоцитах.

Результаты исследования: по данным пункционной биопсии неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 55,4% больных с регистрацией стеатоза печени различной степени. У 16,7% больных ХГС сочетается с метаболическими нарушениями и выявлением сахарного диабета 2 типа, при котором наблюдается высокая биохимическая активность и значимая дислипидемия. Установлена умеренная прямая корреляция степени стеатоза со стадией фиброза печени. Прогрессирование фиброза печени при хронической HCV-инфекции сопровождается более частым выявлением жировой дистрофии, особенно при стадии фиброза F3–F4 (у 89,3% больных). Достоверное повышение количества циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих ИФН- α/β (CD118⁺) и ИФН- γ (CD119⁺), характерно для выраженного фиброза печени (F4).

Заключение: уровни CD118⁺ и CD119⁺ могут использоваться как дополнительные иммунологические маркеры прогнозирования выраженного фиброза печени у больных ХГС. Метаболические нарушения значительно утяжеляют течение ХГС и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием стадии фиброза, что требует индивидуального подхода к этой группе больных для определения тактики ведения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз печени, фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Патлусов Е.П., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С. РМЖ. 2019;10:7–11.

ABSTRACT

The role of metabolic and immunological abnormalities in the progression of chronic hepatitis C

E.P. Patlusov^{1,2}, Zh.B. Ponezheva³, I.V. Mannanova³

¹Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of Russian Federation No. 5, Ekaterinburg

²Ural State Medical University, Ekaterinburg

³Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Aim: to assess the effect of metabolic and immune abnormalities on the course of chronic hepatitis C.

Patients and Methods: 250 patients with chronic hepatitis C older than 18 years without prior antiviral treatment were enrolled in the study. All patients provided informed consent for medical examinations and treatment. Exclusion criteria were alcoholism, inherited liver diseases, pregnancy, mixed hepatitis and coinfections, and examination/treatment refusal. Subpopulations of peripheral blood lymphocytes were assessed by flow cytometry. In addition to the standard panel of immune status, the levels of circulating lymphocytes were measured. Instrumental tests (i.e., abdominal ultrasound, liver fibroelastometry, and liver biopsy to assess the degree of hepatic steatosis) were performed. The degree of liver fatty degeneration was evaluated using CRN scoring system (2005) by hepatocyte fat content (in %).

Results: non-alcoholic fatty liver disease was diagnosed in 55.4% of patients with hepatic steatosis of various degrees. In 16.7% of patients, chronic hepatitis C was associated with metabolic disorders and type 2 diabetes characterized by high biochemical activity and significant dyslipidemia. Moderate direct correlation between the degree of hepatic steatosis and the stage of hepatic fibrosis was established. Progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C was associated with higher rate of fatty degeneration, in particular, in patients with stage 3 (F3) and 4 (F4) fibrosis (89.3% of patients). Significant increase in the levels of circulating lymphocytes expressing IFN- α/β (CD118⁺) and IFN- γ (CD119⁺) is typical of advanced liver fibrosis (F4).

Conclusions: the levels of CD118⁺ and CD119⁺ can be used as additional immunological markers of the prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. Metabolic abnormalities significantly aggravate the course of chronic hepatitis C. These abnormalities are more significantly associated with the progression of fibrosis stage thus requiring personalized approach to determine management strategy.

Keywords: chronic hepatitis C, hepatic steatosis, liver fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease.

For citation: Patlusov E.P., Zh.B. Ponezheva, Mannanova I.V. The role of metabolic and immunological abnormalities in the progression of chronic hepatitis C. RMJ. 2019;10:7–11.

Актуальность

Хронический гепатит С (ХГС) на протяжении многих лет остается актуальной медико-социальной проблемой в мире, и, несмотря на достигнутые успехи, неуклонно продолжает расти заболеваемость и сохраняется высокий риск развития его отдаленных неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В Глобальном докладе ВОЗ в 2017 г. отмечено, что число больных ХГС в мире оценивается в 71 млн человек, а ежегодно от данной патологии и ее осложнений умирают более 350 тыс. больных [1]. В РФ зарегистрировано около 5 млн граждан, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), из них около 2 млн больных ХГС, и в 65% случаев это пациенты активного, трудоспособного возраста от 30 до 50 лет [2].

В ряде стран мира распространенность ХГС начинает снижаться благодаря доступности противовирусной терапии (ПВТ) [3], целью которой является элиминация ВГС. В настоящее время считается, что каждый больной ХГС должен получить лечение, а успешное лечение снижает риск развития ЦП и ГЦК [3, 4]. Следует отметить, что в России только 29,6 тыс. человек (около 5% больных) получают ПВТ, а большинство пациентов не имеют доступа к необходимому обследованию и лечению [2].

ХГС связывают с метаболическими нарушениями, и уже доказана самостоятельная роль HCV-инфекции в развитии неалкогольной жировой болезни печени

(НЖБП), которую считают одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания [4]. Механизм индуцированного возбудителем стеатоза обусловлен присутствием в структуре вируса «стеатозогенных» белков, ответственных за нарушение липидного обмена в гепатоците [5]. Уже установлено, что распространенность НЖБП среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью, составляет 37,3%, а у больных ХГС НЖБП встречается в 35–80% случаев, что в 2,5 раза выше, чем у лиц без данной патологии [6].

У больных ХГС важную роль в активации процессов фиброобразования играет противовирусный иммунный ответ, а именно естественные киллеры (НК-клетки) и Т-лимфоциты, несущие маркеры НК-клеток (НК-Т-клетки), в больших количествах представленные в печени [7]. Высокую цитотоксичность лимфоцитов и естественных киллеров связывают с неблагоприятным прогнозом течения HCV-инфекции, т. к. избыточное неспецифическое повреждение гепатоцитов стимулирует фиброобразование печеночной паренхимы [8, 9]. Ранее не изучались значение циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепи рецепторов IFN- α/β и IFN- γ (CD118⁺, CD119⁺) в иммунопатогенезе ХГС, и их роль в прогрессировании фиброза печени. Ранее проводимые собственные исследования описывают достоверное увеличение CD119⁺ у пациентов с ХГС по сравнению со здоровыми лицами и больными ХГВ [9].

Таким образом, у всех больных ХГС неизбежно происходит формирование фиброза печени, и очевидно, что поиск значимых критериев прогрессирования заболевания остается чрезвычайно актуальной и важной задачей, решение которой определит выбор адекватной тактики ведения больного.

Цель исследования: определить влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 250 больных ХГС на базе клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии и инфекционного отделения 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбурга. Обследование и лечение больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени и утверждено локальным этическим комитетом. Диагноз ХГС установлен на основании жалоб, комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), определения количества РНК ВГС и генотипирования ВГС методом полимеразной цепной реакции. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на цитометре EPICS XL (BeckmanCoulter). Наряду со стандартной панелью иммунного статуса определяли уровни циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепи рецепторов ИФН- α/β и ИФН- γ (CD118⁺, CD119⁺); проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию, а также пункционную биопсию печени (ПБП) с определением степени стеатоза печени. Для оценки степени жировой дистрофии печени предложены критерии единой шкалы D.E. Kleiner CRN (2005 г.) — процентное содержание жировой ткани в гепатоцитах: менее 5% — стеатоз отсутствует, 5–33% — стеатоз I степени, 33–66% — II степени и более 66% — III степени [10].

Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на обследование и лечение, отсутствие ПВТ в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания, заболевания печени, беременность, микст-гепатиты и коинфекция, отказ от проведения исследования и лечения. Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли

по статистическому критерию Стьюдента с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости всех параметров в исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе наблюдения мужчины составили 64%, женщины — 35%. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин ($28,6 \pm 0,4$ кг/м²) превышал данный показатель у женщин ($26,4 \pm 0,5$ кг/м², $p=0,024$), тогда как женщины были достоверно старше мужчин ($40,5 \pm 1,2$ против $36,7 \pm 0,9$, $p=0,042$). Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был выше у мужчин ($p=0,05$), чем у женщин, и оставался в пределах нормы. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у мужчин ($84,1 \pm 5,9$ Е/л) почти в 2 раза превышал этот показатель у женщин ($49,5 \pm 5,5$ Е/л, $p=0,001$). Выявлены более высокие значения АЛТ ($p=0,001$), сывороточного железа ($p=0,049$) и холестерина ($p=0,001$) у лиц мужского пола. В ходе обследования больных ХГС установлено, что преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0–1 — 50,4% случаев (126 человек), фиброз F2 выявлен в 27,2% случаев (68 человек), F3 — в 12% случаев (30 человек) и F4 — в 10,4% (26 человек). Основные показатели в зависимости от стадии фиброза представлены в таблице 1.

При определении генотипа вируса ХГС выявлены: 1 генотип в 57,6% случаев (144 больных), 2 генотип в 7,6% случаев (19 больных) и 3а генотип в 34,8% случаев (87 больных). У мужчин преобладал 1 генотип вируса: 48,1% случаев против 35,0% у женщин ($p<0,05$). Значительно чаще регистрировался 3 генотип у женщин: 48,3% случаев против 39,8% у мужчин ($p<0,05$). Уровень вирусной нагрузки у мужчин и женщин не имел достоверных различий ($p=0,150$).

Прогрессирование фиброза печени у больных ХГС влияло не только на активность трансаминаз, но также и на липидный и углеводный обмен. Так, уровень триглицеридов крови был минимальным на стадии фиброза F0–1 и составил $1,5 \pm 0,1$ ммоль/л, а при стадии фиброза F2 — $1,9 \pm 0,1$ ($p<0,001$). Максимальные значения определялись на стадиях F3–F4 ($2,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p<0,001$). У 214 (85,6%) больных ХГС были выявлены сопутствующие заболевания ЖКТ, из них в 55,4% случаев обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) по результатам ПБП. Отмечается, что среди больных ХГС с «не 1» генотипом стеатоз печени выявлен в 56,8% случаев и достоверно чаще, чем при 1 генотипе. При этом степень стеатоза печени прогрессировала пропорционально

Таблица 1. Сравнительная характеристика ИМТ, возраста и общего анализа крови у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени (n=250)

Показатель	F0-1 (n=126)	p_1	F2 (n=68)	p_2	F3-F4 (n=56)	p_3
Возраст, лет	$35,6 \pm 0,7$	0,006*	$38,9 \pm 0,9$	0,002*	$44,4 \pm 1,3$	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	$27,0 \pm 0,4$	0,060	$28,5 \pm 0,5$	0,442	$29,5 \pm 0,6$	0,011*
Срок болезни, лет	$3,8 \pm 0,3$	0,055	$4,8 \pm 0,4$	0,058	$6,3 \pm 0,7$	0,002*
Гемоглобин, г/л	$146,7 \pm 1,5$	0,928	$149,5 \pm 1,8$	0,030*	$140,3 \pm 2,3$	0,049*
Тромбоциты, 10^9	$213,3 \pm 5,4$	0,198	$201,4 \pm 6,9$	<0,001*	$148,4 \pm 6,9$	<0,001*

Примечание. Средний показатель \pm стандартное отклонение, n — число больных.

* $p_1<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F0–1 и F2.

* $p_2<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F2 и F3–F4.

* $p_3<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F0–1 и F3–F4.

Таблица 2. Степень стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза у больных ХГС

Степень стеатоза	F0-1	p (F2-F0-1)	F2	p (F2-F3)	F3	p (F3-F4)	F4
I степень	35,3%	>0,05	41,9%	>0,05	35%	>0,05	25%
II степень	5,9%	<0,05*	14%	<0,05*	30%	>0,05	25%
III степень	0	<0,05*	4,7%	<0,05*	20%	<0,05*	35%

Примечание. n – число больных; p – достоверность / критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 3. Наличие сахарного диабета и НЖБП у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	F0-1 (n=126)	p ₁	F2 (n=68)	p ₂	F3-F4 (n=56)	p ₃
НЖБП, % (абс.)	41,7% (53)	0,002*	63,2% (43)	0,001*	89,3% (50)	<0,001*
СД, % (абс.)	7,9% (10)	0,003*	13,2% (9)	<0,001*	41,1% (23)	<0,001*

Примечание. n – число больных; использован критерий χ^2 Пирсона.

p₁ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F2; p₂ – различие параметров между стадиями фиброза F2 и F3-F4; p₃ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F3-F4.

стадии фиброза у больных ХГС (табл. 2). По результатам ПБП и оценки степени жировой дистрофии печени стеатоз отсутствовал (S0) у 42% (105 человек), выявлен стеатоз I степени (S1) у 32,8% (82 человека), II степени (S2) — у 20% (50 человек) и III степени (S2) — у 5,6% (14 человек). Прогрессирование фиброза печени у больных ХГС сопровождалось более частым выявлением жировой дистрофии, а на стадии фиброза F3–F4 стеатоз печени выявлен у 89,3% больных.

Существенных различий показателей в группах больных ХГС при отсутствии стеатоза и I степени жировой дистрофии не выявлено, за исключением ИМТ, который достоверно увеличивался при прогрессировании НЖБП. Так, при S0 ИМТ=26,6±0,4 (p=0,003), а при S1 и S2 — ИМТ=28,7±0,5 и 29,2±0,6 соответственно (p=0,001). Выраженные биохимические изменения отмечены у больных ХГС с жировой дистрофией II и III степени. Так, активность ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП у них значительно выше (p<0,05), чем у больных без НЖБП. Степень воспаления в ткани существенно выше при наличии стеатоза печени, чем при его отсутствии (p=0,007). На основании проведенных исследований было сделано заключение, что повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП и снижение количества ЛПВП могут отвечать за развитие НЖБП и инсулинорезистентности.

Диагностировать стеатоз печени I степени по лабораторным показателям у больных ХГС крайне сложно, т. к. достоверные различия выявлены только по уровню триглицеридов: при S0 — 1,3±0,07, а при S1 — 1,8±0,1 (p<0,001). Установлена прямая умеренная корреляция между степенью стеатоза и стадией фиброза (p=0,501, p<0,001). У больных ХГС с 3 генотипом чаще выявлено ожирение и гипертриглицеридемия. ХГС сопровождается не только нарушением липидного, но и углеводного обмена. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 16,7% (42 человека), и достоверно чаще он регистрировался при стадии фиброза печени F3–F4 (p<0,01) (табл. 3).

У больных ХГС, отягощенным НЖБП, достоверно чаще выявляется выраженный фиброз печени — F3–F4 (до 89% случаев), чем в группе пациентов без стеатоза печени (p=0,009). Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [11], доказавшими, что формирование стеатоза печени сопряжено с 3 генотипом вируса и превышением в 2 раза относительного риска его возникновения, чем у больных ХГС с 1 генотипом (ОР 2,0; 95% ДИ 1,4–2,97), при этом на фоне стеатоза печени регистрируются высокие показатели С-реактивного белка [11].

Безусловно, метаболические нарушения у больных ХГС значительно отягощают течение заболевания, требуют более тщательного и углубленного медицинско-исследовательского обследования перед назначением лечения. Пациентам с таким неблагоприятным фоном коморбидным фоном необходим персонализированный подход с учетом образа жизни, рациона питания и разгрузочно-диетической терапией, а также более расширенный лабораторный мониторинг, а при назначении ПВТ предпочтительны препараты прямого противовирусного действия.

С учетом выявленных корреляций степени стеатоза и стадии фиброза печени, а также существенного влияния НЖБП на естественное течение HCV-инфекции выбрана группа из числа больных ХГС с нормальным ИМТ и отсутствием жировой дистрофии печени для исследования влияния иммунологических параметров на течение заболевания (табл. 4). В результате исследования пациентов с ХГС выявлено несколько новых лабораторных закономерностей в характере иммунологических сдвигов в зависимости от стадии фиброза печени, требующих осмысления и более детального изучения.

Анализ зависимости показателей иммунитета от стадии фиброза печени показал, что при стадии фиброза F3–F4 отмечалось достоверное уменьшение как процентного, так и абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов по сравнению с его уровнем при фиброзе F1–F2 (p=0,031; p=0,021). За счет этого выявлено значимое увеличение иммунорегуляторного индекса при фиброзе F3–F4 (p=0,041). Уменьшение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличение за счет этого иммунорегуляторного индекса при стадии фиброза F3–F4 свидетельствуют о недостаточности ЦТЛ, что может стимулировать процесс фиброобразования. Уменьшение процентного содержания CD8⁺ с увеличением длительности гепатита и возрастание процентного содержания CD19⁺ при длительности ХГС больше 10 лет свидетельствуют о формировании иммунного ответа по Th2-типу. Множественные сравнения показателей иммунного статуса больных ХГС с разной стадией фиброза выявили различия по субпопуляции CD16⁺/CD56⁺-клеток (NKT), относительное количество которых возрастало вместе с выраженной стадией фиброза (R=0,451, p=0,008), обнаружено достоверное превышение этого показателя у больных с фиброзом F4 в сравнении с таковым у пациентов с F0–1 (p=0,024, критерий Манна — Уитни).

Анализ иммунного статуса больных ХГС со стадией фиброза F0–1 характеризуется незначительным повышением общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов на фоне

Таблица 4. Иммунологические параметры у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза

Показатели	Здоровые (n=30)	F0-1 (n=38)	F2 (n=25)	F3 (n=25)	F4 (n=29)
CD3 ⁺	68,6±7,1	72,1±6,3	71,6±8,0	71,8±6,6	74,3±7,9
CD4 ⁺	39,1±8,6	45,0±8,0	42,6±6,9	41,2±7,2*; p ₁ =0,038	45,7±7,3
CD8 ⁺	26,8±6,0	21,9±7,0	25,1±5,3	26,7±6,2	26,2±9,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,65±0,81	2,12±1,13	1,78±0,48	1,67±0,62	2,08±1,31
CD19 ⁺	14,6±5,1	13,5±4,5	13,2±4,9	11,0±5,0	12,0±6,3
Акт HLA-DR ⁺	2,6±1,6	2,7±2,7	2,6±1,9	2,3±1,0	2,7±1,5
HLA-DR ⁺	15,5±5,0	14,4±5,0	14,4±4,9	12,2±4,9	12,9±6,4
CD16 ⁺ (NK)	14,2±6,6	12,5±5,3	12,6±6,2	15,4±5,3	11,1±6,2
CD56 ⁺ (NKT)	6,1±4,0	5,1±4,7	5,3±3,2	6,0±3,0*; p ₁ =0,022	6,6±4,9
Акт CD45 ⁺	10,0±4,7	6,1±3,6 ^N ; p=0,041	6,7±4,7	6,4±3,3	8,8±7,2
CD38 ⁺	36,5±15,2	23,7±10,5 ^N ; p=0,024	24,6±13,8	24,8±12,7	31,7±22,6
Акт CD56 ⁺	12,7±6,4	12,4±5,9	11,8±6,3	12,6±5,1	9,17±5,6
CD 118 ⁺	76,6±9,8	85,4±8,5*; p ₂ =0,047	89,2±4,8	89,9±5,1* ^N ; p ₁ ^N =0,042	90,2±6,2* ^N ; p ₂ ^N =0,021
CD 119 ⁺	82,2±7,8	83,2±7,3*; p ₂ =0,023	85,3±7,9	81,6±11,9*; p ₁ =0,037	87,6±8,2
CD45 ⁺ /CD4 ⁺ ; CD119 ⁺	32,0±6,3	34,2±7,8*; p ₂ =0,03	36,2±6,4	30,7±17,5*; p ₁ =0,047	39,3±9,3
CD4 ⁺ /CD119 ⁺	79,8±9,1	83,8±9,3*; p ₂ =0,033	87,2±8,1*; p ₃ =0,023	79,8±13,5*; p ₁ =0,045	88,1±6,5 ^N ; p=0,04

Примечание. n – число больных. Количественные признаки представлены средней ± стандартная ошибка среднего (M±Se). Использован критерий Манна – Уитни при p<0,05.

*p₁ – значимость различий между показателями на стадиях F3 и F4; *p₂ – значимость различий между показателями на стадиях F1 и F4; *p₃ – значимость различий между показателями на стадиях F2 и F3.

^N – достоверность по сравнению с нормой p<0,05.

снижения общего количества цитотоксических лимфоцитов. Наблюдается незначительное повышение активированных Т-клеток с фенотипом HLA-DR⁺. Уровень NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов с маркером NK-клеток (NKT-клетки) ниже, чем у пациентов из контрольной группы. Выявлены достоверные различия уровня циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепь 2-го рецептора ИФН-α/β (CD118⁺) и α-цепи рецептора ИФН-γ (CD119⁺) по сравнению с больными с F4 (p=0,041 и p=0,023 соответственно). Отмечается достоверное повышение уровня лимфоцитов CD4⁺/CD119⁺ среди всех CD45⁺, несущих α-цепи рецептора ИФН-γ (CD45⁺/CD4⁺/CD119⁺), и доли лимфоцитов, продуцирующих γ-ИФН (CD4⁺/CD119⁺) уже на стадиях F2 (p=0,023) и F3 (p=0,045) с максимальными значениями CD4⁺/CD119⁺ при выраженном фиброзе (F4), значимо отличающимися в сравнении со здоровыми и пациентами с F2 (p=0,04 и p=0,033 соответственно).

На стадии фиброза печени F3 продолжает нарастать уровень Т-лимфоцитов. Уровень цитотоксических Т-клеток и иммунорегуляторный индекс постепенно нарастают и на этой стадии возвращаются к нормальным значениям. Наблюдается нарастание количества NK- и NKT-клеток, а также уровень CD4⁺, CD56⁺ и CD38⁺. Уровень циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепь 2-го рецептора ИФН-α/β (CD118⁺), достоверно выше, чем в контрольной группе (p=0,042).

Выраженный фиброз печени (F4) иммунологически характеризуется достоверным повышением количества Т-хелперов в сравнении со стадией F3 (p=0,038). Уровень NKT-клеток достоверно ниже, чем при F3 (p=0,022). Наблюдается достоверное нарастание уровня лимфоцитов, экспрессирующих α-цепи рецептора ИФН-γ (CD119⁺), в сравнении с группами больных с F1 и F3 (p=0,023 и p=0,037 соответственно). Отмечается достоверное увеличение количества CD45⁺/CD4⁺/CD119⁺ в сравнении с F3

(p=0,047). Уровень Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ (CD4⁺CD119⁺), достоверно выше, чем у здоровых (p=0,040), а также в сравнении с показателями больных ХГС со стадией фиброза F1 и F3 (p=0,033 и p=0,045 соответственно).

Таким образом, исследование иммунного статуса больных ХГС в зависимости от стадии фиброза выявило значимые изменения субпопуляции клеток CD16⁺/CD56⁺, CD3⁺/CD118⁺, CD3⁺/CD119⁺, CD4⁺/CD119⁺, количество и активность которых возрастали вместе с выраженностью фиброза и могут рассматриваться как критерии прогноза прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные взаимосвязи некоторых параметров иммунного статуса и стадии фиброза печени позволяют использовать уровни CD118⁺ и CD119⁺ как дополнительные иммунологические маркеры прогнозирования выраженного фиброза печени у больных ХГС. Метаболические нарушения значительно утяжеляют течение ХГС и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием стадии фиброза, что требует индивидуального подхода, тщательного и углубленного обследования для определения тактики ведения больных.

Литература

1. WHO. Global hepatitis report; 2017.
2. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В. и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С. Инфекционные болезни. 2018;16(1):5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14. [Chulanov V.P., Isakov V.A., Zhdanov K.V. et al. Intermediate results of the international multicenter prospective observational study MOSAIC on the assessment of epidemiology, subjective and economic outcomes of treatment of chronic hepatitis C. Infectious diseases. 2018;16(1):5-14 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции

А.Н. Матузкова¹, Д.М.Н. Н.Ю. Пшеничная^{2,3}, Д.М.Н. А.В. Алешукина¹, К.М.Н. А.А. Рындич¹,
К.М.Н. А.Г. Суладзе¹, Л.И. Досягаева¹, А.Ю. Буравлев¹, Д.М.Н. Т.И. Твердохлебова¹,
А.С. Журавлев⁴

¹ ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону

² ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить системный воспалительный статус при ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) и возможности его коррекции с помощью иммунокорректирующих препаратов.

Материал и методы: в исследование включено 100 больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 50 человек. Пациентам 1-й группы, помимо планового наблюдения и лечения, дополнительно к стандартной АРВТ назначали сублингвальные таблетки аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) по 2 таблетки 2 р./день в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 р./день через день в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP), ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ- γ , ИНФ- α , определенных методом иммуноферментного анализа (ИФА). Фенотипирование лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии. Для статистической обработки использовали программу SPSS Statistics Base 22.0.

Результаты исследования: у подавляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндоксинной защиты. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью с достоверным превышением средних значений концентраций ИЛ1 β , ФНО- α , ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и ИНФ- γ по сравнению с референсными значениями у здоровых лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается снижение доли наивных CD4⁺ Т-клеток (RA⁺) и увеличение уровня CD4⁺Т-клеток памяти (RO⁺). У пациентов 1-й и 2-й групп имели место изменения фенотипа CD8⁺Т-лимфоцитов с достоверным превышением относительного количества клеток с маркерами CD38⁺ или HLA-DR⁺ и одновременной экспрессией CD38⁺ и HLA-DR⁺ по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$). АРВТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее. При добавлении к стандартной АРВТ АДФНа отмечалось более быстрое снижение концентрации в крови LBP, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и относительного количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с коэкспрессией CD38⁺ и HLA-DR ($p < 0,05$).
Заключение: курсовой прием препарата АДФНа способствует снижению активности системной воспалительной реакции и повышению эффективности и переносимости АРВТ.

Ключевые слова: активация иммунной системы, ВИЧ, антиретровирусная терапия, антиэндоксинная защита, цитокины, иммуномодулятор, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

Для цитирования: Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Алешукина А.В. и др. Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции. РМЖ. 2019;10:12–16.

ABSTRACT

Systemic inflammatory response in HIV-infected patients and modalities for its correction

A.N. Matuzkova¹, N.Y. Pshenichnaya^{2,3}, A.V. Aleshukina¹, A.A. Ryndich¹, A.G. Su-ladze¹, L.I. Dosyagaeva¹, A.Y. Buravlev¹, T.I. Tverdokhlebova¹, A.S. Zhuravlev³

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology

²Central Research Institution of Epidemiology, Moscow

³Research Institute for Phthisiopulmonology, National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow

⁴Sechenov University, Moscow

Aim: to assess systemic inflammatory status in HIV-infected patients who receive antiretroviral therapy (ART) and modalities for its correction using immune-correcting agents.

Patients and Methods: 100 HIV-infected patients receiving ART were enrolled in the study. All patients were allocated into two groups (50 patients each) using random sampling technique. In group 1, sublingual sodium aminodihydrofthalazindion (2 tablets twice a day for 10 days, then 2 tablets twice every other day for 10 days) was prescribed in addition to the standard ART. Treatment efficacy was evaluated by the changes in the concentration of lipopolysaccharide binding protein (LBP), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , and IFN- α measured using ELISA. Lymphocyte phenotyping was performed using flow cytometry. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics Base v. 22.0 software.

Results: in most HIV-infected patients, anti-endotoxin protection is activated. In HIV infection, cytokine profile is characterized by pro-inflammatory shift, i.e., significantly elevated concentrations of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- α , and IFN- γ as compared with the control group. Moreover, in HIV infection, the percentage of CD4⁺ T cells (RA⁺) is reduced while the percentage of CD4⁺ memory T cells (RO⁺) is increased. In both groups, changes in CD8⁺ T cell were revealed, i.e., CD38⁺ cells and HLA-DR⁺ cells as well as CD38⁺HLA-DR⁺ cells were significantly increased as compared with healthy persons ($p < 0.05$). ART reduces T cell activation but do not normalizes it. Addition of sodium aminodihydrofthalazindion (ADFN) to standard ART resulted in a faster decrease in the concentration of LBP, IL6, IL8, IFN- α and relative number of activated cytotoxic T lymphocytes with co-expression of CD38⁺ and HLA-DR ($p < 0.05$).

droftalazindion to the standard ART results in more rapid decrease in blood concentration of LBP, IL-6, IL-8, and IFN- α as well as the percentage of activated cytotoxic CD38⁺HLA-DR⁺ T cells ($p < 0.05$).

Conclusions: *sodium aminodihydroftalazindion treatment course reduces the activity of systemic inflammatory reaction and increases the efficacy and tolerability of ART.*

Keywords: *activation of the immune system, HIV, antiretroviral therapy, anti-endotoxin protection, cytokines, immunomodulation, aminodihydroftalazindione sodium, Galavit.*

For citation: *Matuzkova A.N., Pshenichnaya N.Y., Aleshukina A.V. et al. Systemic inflammatory response in HIV-infected patients and modalities for its correction. RMJ. 2019;10:12–16.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнут прогресс в изучении патогенетических механизмов ВИЧ-инфекции. Появляется все больше доказательств того, что системная иммунная активация играет значительную роль в патогенезе заболевания [1].

Высокие уровни системной иммунной активации и воспаления не только способствуют репликации вируса и апоптозу CD4⁺ Т-клеток, но также могут привести к более быстрому прогрессированию иммунодефицита [2, 3]. Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции за счет подавления вирусной репликации восстанавливает функцию иммунной системы, снижает риск развития оппортунистических заболеваний, но не восстанавливает здоровье и не всегда приводит к купированию клинических проявлений заболевания [4]. Даже на фоне эффективной АРВТ маркеры системной иммунной активации остаются повышенными [5].

В отсутствие доступных методов лечения, которые могли бы полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, в настоящее время изучаются новые методы лечения, направленные на уменьшение системного воспаления, связанного с ВИЧ, а также на снижение риска развития сопутствующих заболеваний. При ВИЧ-инфекции, помимо повреждения Т-клеточного звена иммунитета и поликлональной активации его гуморального звена, наблюдаются нарушения нормального баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети [6]. Цитокины играют жизненно важную роль в координации воспалительного ответа, являясь маркерами воспаления и системной иммунной активации. Чрезмерное продуцирование провоспалительных, например ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО- α , или противовоспалительных цитокинов, например ИЛ4 и ИЛ10, приводит к дисбалансу иммунных реакций [7].

Патологические изменения в кишечнике при ВИЧ-инфекции являются пусковым механизмом для начала иммунной активации с последующим прогрессированием заболевания [9]. Истощение CD4⁺Т-лимфоцитов в кишечнике и нарушение их функции приводят к повышению проницаемости кишечника для микробных продуктов. Эндотоксинемия обусловлена микробной транслокацией и сопровождается развитием системного воспалительного ответа [20]. Липополисахарид (LPS), компонент грамотрицательных бактериальных клеточных стенок и известный агонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), считается основным маркером микробной транслокации. В дополнение к локальной защите от эндотоксинемии на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и печени, в системном кровообращении также активируются защитные факторы: IgM, IgG и IgA, специфичные для основного антигена LPS и основных антител эндотоксина (EndoCAb). Важно, что LPS индуцирует несколько реакций во врожденной иммунной системе при взаимодействии LPS с LPS-связывающим белком (LBP), который каталитически переносит LPS

на мембрану или растворимый CD14 (sCD14), что приводит к активации NF- κ B и продукции цитокинов. Таким образом, у подавляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндотоксиновой защиты и повышение провоспалительных цитокинов [8].

Степень микробной транслокации может быть оценена либо непосредственно путем измерения побочных продуктов бактерий в плазме, таких как LPS и фрагменты бактериальной ДНК или РНК, либо косвенно, например, с помощью антител sCD14, LBP и EndoCAb. Человеческий LPS-связывающий белок (LBP) играет центральную роль в ответе на эндотоксинемии. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе, инфекционных заболеваниях. Современные литературные данные свидетельствуют о возможности использования определения концентрации LBP в качестве диагностического биомаркера эндотоксинемии и индикатора системного ответа на LPS при различных инфекционных процессах.

Полученные доказательства повышенного риска прогрессирования ВИЧ-инфекции при выраженной активации иммунной системы диктуют необходимость поиска новых терапевтических подходов в дополнение к АРВТ. Принимая во внимание противовоспалительный эффект иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) [10, 11], представляется перспективным изучить возможность его применения у больных ВИЧ-инфекцией в дополнение к АРВТ с целью коррекции системного воспалительного ответа. Основные фармакологические эффекты АДФНа обусловлены его избирательным (в зависимости от исходной активности клеток иммунной системы) влиянием на функционально-метаболическую активность макрофагов, избыточный синтез активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, пролиферативную функцию Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, синтез антител, интерферона, репаративные процессы в тканях, а также снижение образования фиброзной ткани при заживлении, повышение неспецифической резистентности организма к инфекционным заболеваниям [12–15]. Ранее в клинических исследованиях было показано положительное влияние АДФНа на нормализацию показателей иммунного статуса и цитокинового профиля при целом ряде неинфекционных и инфекционных заболеваний различной, в т. ч. и вирусной, этиологии [5, 16–19].

С учетом вышеизложенного **целью настоящей работы** явились оценка состояния системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ и изучение возможности его коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 100 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте $39,4 \pm 2,2$ года. Клинический протокол ис-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов (M±m, %)

Характеристика	Количество пациентов	1-я группа (АДФНа)	2-я группа	p	
		50	50		
Средний возраст, лет		40,9±1,5	37,6±1,4	>0,05	
Пол, абс./%	мужчины	25/50,0±7,1	31/62,0±6,9	>0,05	
	женщины	25/50,0±7,1	19/38,0±6,9	>0,05	
Путь передачи инфекции, абс./%	половой	гетеросексуальный	25/50,0±7,1	21/42,0±7,0	>0,05
		гомосексуальный	8/16,0±5,2	9/18,0±5,4	>0,05
	парентеральный	18/36,0±6,8	19/38,0±6,9	>0,05	
	не установлен	4/8,0±3,8	5/10,0±4,2	>0,05	
	нозокомиальный	3/6,0±3,4	5/10,0±4,2	>0,05	
Среднее значение CD4+, кл./мкл		486,9±26,6	466,8±35,6	>0,05	
CD4, абс./%	<200 кл./мкл	1/2,0±2,0	3/6,0±3,4	>0,05	
	201–350 кл./мкл	11/22,0±5,9	12/24,0±6,0	>0,05	
	351–500 кл./мкл	14/28,0±6,3	12/24,0±6,0	>0,05	
	>500 кл./мкл	24/48,0±7,1	23/46,0±7,0	>0,05	
Хронические заболевания в стадии ремиссии, абс./%	кожные	7/14,0±4,9	6/12,0±4,6	>0,05	
	сердечно-сосудистые	5/10,0±4,2	6/12,0±4,6	>0,05	
	нервно-психические	19/38±6,9	21/42,0±7,0	>0,05	
	заболевания ЛОР-органов	4/8,0±3,8	1/2,0±2,0	>0,05	
	мочеполовые	14/28,0±6,4	9/18,0±5,4	>0,05	
	желудочно-кишечные	24/48,0±7,1	22/44,0±7,0	>0,05	
	бронхолегочные	13/26,0±6,2	8/16,0±5,2	>0,05	
Хронический гепатит, абс./%	HCV этиологии	28/56,0±7,0	23/46,0±7,0	>0,05	
	HBV этиологии	3/6,0±3,4	1/2,0±2,0	>0,05	
	HCV+HBV этиологии	1/2,0±2,0	0	>0,05	

следования одобрен ученым советом ФБУН Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора. Все пациенты были информированы о целях и задачах работы, получено их согласие на участие в исследовании. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, 2013 ред.) при работе с пациентами соблюдались этические принципы. Распределение пациентов по стадиям заболевания: субклиническая стадия — 30,2%, стадия вторичных заболеваний 4А — 49,4%, стадия 4Б — 17,9%, стадия 4В — 2,5%. Все пациенты получали АРВТ в соответствии с современными нормативными документами, действующими на момент проведения исследования. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 50 человек в каждой. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе SPSS. По возрасту, полу и основным клиническим параметрам группы оказались сопоставимы, что позволило провести в дальнейшем их сравнение (табл. 1).

У большинства пациентов обеих групп имелись сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии, что соответствовало критериям включения/исключения.

Среди таких заболеваний лидировали хронический холецистит (в 1-й группе — 41,7±10,1% больных, во 2-й — 40,9±10,5%) и хронический панкреатит (20,8±8,3% и 18,2±8,2% соответственно). Сопоставимость больных обеих групп на момент включения в исследование по клиническим и лабораторным параметрам позволила провести дальнейший сравнительный анализ. В соответствии

с клиническим протоколом исследования клиничко-лабораторное обследование пациентов проводилось исходно (визит 1) и через 4 нед. (2-й визит) при плановом диспансерном наблюдении. Пациентам 1-й группы при 1-м визите, помимо планового наблюдения и лечения, дополнительно к стандартной АРВТ назначали сублингвальные таблетки АДФНа (Галавит): по 2 таблетки 2 р./день в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 р./день через день в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP), ФНО-α, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ-γ, ИНФ-α, определенных методом ИФА. Фенотипирование лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии. Все пациенты получали АРВТ, продолжительность которой в среднем составляла 6,3±0,5 года.

Исследование концентрации LBP проводили методом ИФА с использованием тест-системы Hbt Human LBP ELISA Kit, Product Number: НК315, производства Hycult biotechnology (Голландия).

Для иммуноферментного определения концентрации ФНО-α, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ-γ, ИНФ-α использовали наборы «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», «Альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции производителя.

Исследование Т-лимфоцитов проводили с помощью шестицветного иммунофенотипирования на цитометре FacsCanto II (Becton Dickinson, США) с использованием меченых моноклональных антител в соответствии с инструкциями производителя.

Группа сравнения была сформирована из 30 практически здоровых лиц сопоставимого возрастного и полового состава.

Для статистической обработки использовали программу SPSS Statistics Base 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что в 1-й и 2-й группах больных ВИЧ-инфекцией концентрация LBP была на достоверно более высоком уровне, чем у здоровых людей — $85,9 \pm 3,8$ и $86,3 \pm 4,8$ мкг/мл при референсных значениях у здоровых лиц ($6,2 \pm 1,53$ мкг/л) (рис. 1). При исследовании через 4 нед. в 1-й группе отмечалось достоверное снижение LBP до $70,9 \pm 4,6$ мкг/мл ($p < 0,05$). Во 2-й группе в динамике заболевания достоверных изменений концентрации LBP не выявлено.

Результаты определения концентрации цитокинов в исследуемых группах представлены в таблице 2. У пациентов обеих групп наблюдался сдвиг цитокинового профиля в провоспалительную сторону с достоверным превышением средних значений концентрации ИЛ1 β , ФНО- α , ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и ИНФ- γ по сравнению с референсными значениями у здоровых лиц, что отражает системный воспалительный ответ. При сравнении средних значений уровня противовоспалительного цитокина ИЛ10 в обеих группах с аналогичными показателями у здоровых лиц достоверных отличий не выявлено.

При повторном обследовании пациентов через 4 нед. в 1-й группе было выявлено снижение ИЛ6 с $5,4 \pm 0,6$ пг/мл до $3,6 \pm 0,6$ пг/мл, ИЛ8 — с $23,7 \pm 2,6$ пг/мл до $15,3 \pm 3,2$ пг/мл, ИНФ- α — с $12,9 \pm 1,2$ пг/мл до $9,8 \pm 0,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Во 2-й группе в динамике заболевания достоверных изменений концентрации исследуемых цитокинов не обнаружено.

При определении поверхностных иммунологических маркеров у больных ВИЧ-инфекцией были выявлены значительные изменения фенотипа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми лицами. Эти изменения характеризовались снижением относительного количества CD4+ Т-лимфоцитов наивных (CD4+ RA+) и достоверным повышением активированных CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD4+ R0+) ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Маркер поздней активации иммунитета — относительное количество клеток CD3+HLA-DR+ — в обеих группах был на достоверно более высоком уровне по сравнению

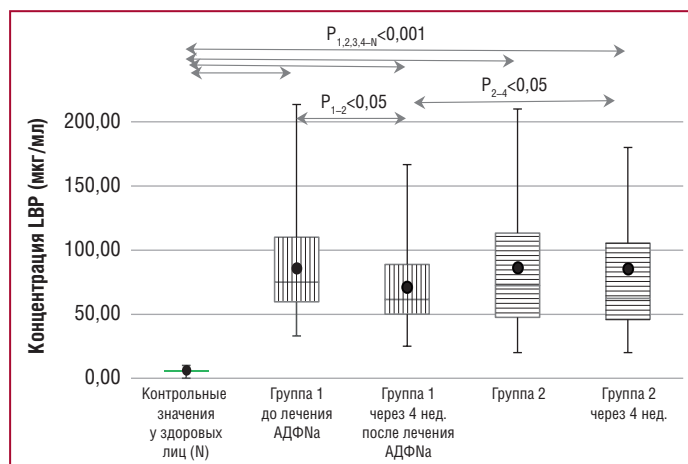


Рис. 1. Уровень концентрации LBP у больных ВИЧ-инфекцией

с аналогичным показателем у здоровых лиц (в 1-й группе — $55,2 \pm 2,5\%$, во 2-й группе — $49,9 \pm 2,8$ против референсного значения у здоровых лиц — $4,0 \pm 1,0$ ($p < 0,001$)). При исследовании этого показателя в группах в динамике заболевания достоверных отличий не выявлено.

У больных ВИЧ-инфекцией 1-й и 2-й групп также имели место изменения фенотипа CD8+ Т-лимфоцитов с достоверным превышением относительного количества клеток с маркерами CD38+ или HLA-DR+, а также с одновременной экспрессией CD38+ и HLA-DR+ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Известно, что количество активированных Т-клеток с экспрессией маркеров активации клеток CD38 и HLA-DR на CD8+Т-лимфоцитах коррелирует со скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции. В 1-й группе через 4 нед. отмечено снижение CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR с $23,0 \pm 2,2\%$ до $18,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе по анализируемому показателю в динамике заболевания достоверных изменений не выявлено (рис. 2).

В последние годы выявлению маркеров микробной транслокации и антиэндотоксиновой защиты организма при ВИЧ-инфекции уделяется определенное внимание. В исследовании группы российских ученых было подтверждено, что эндотоксинемия обусловлена микробной транслокацией и сопровождается развитием системного воспалительного ответа [20]. Современные литератур-

Таблица 2. Результаты исследования цитокинового профиля у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания (M \pm m)

Показатель	Контрольные значения у здоровых лиц (n=30)	Группа 1, n=50		Группа 2, n=50		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₃₋₄	p ₂₋₄
		Визит 1 (1)	Визит 2** (2)	Визит 1 (3)	Визит 2** (4)				
ИЛ1 β (пг/мл)	1,6 \pm 0,6	3,8 \pm 0,6*	4,6 \pm 0,8*	4,9 \pm 0,7*	4,4 \pm 0,8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФНО- α (пг/мл)	0,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,1*	2,4 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6 (пг/мл)	2,0 \pm 0,8	5,4 \pm 0,6*	3,6 \pm 0,6	5,3 \pm 0,6*	4,9 \pm 0,5	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ8 (пг/мл)	2,0 \pm 0,5	23,7 \pm 2,6*	15,3 \pm 3,2*	17,9 \pm 2,3*	18 \pm 2,5	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ10 (пг/мл)	5,0 \pm 1,4	6,3 \pm 0,4	5,6 \pm 0,5	7,4 \pm 0,6	6,9 \pm 0,8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИНФ- α (пг/мл)	1,8 \pm 0,1	12,9 \pm 1,2*	9,8 \pm 0,8*	10,2 \pm 0,8*	9,8 \pm 1,4	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИНФ- γ (пг/мл)	2,0 \pm 0,3	30,9 \pm 4,9*	21,2 \pm 5,1*	31,7 \pm 5,5*	28,5 \pm 5,3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

*Различия с показателями здоровых лиц достоверны.

**Визит 2 — через 4 нед.

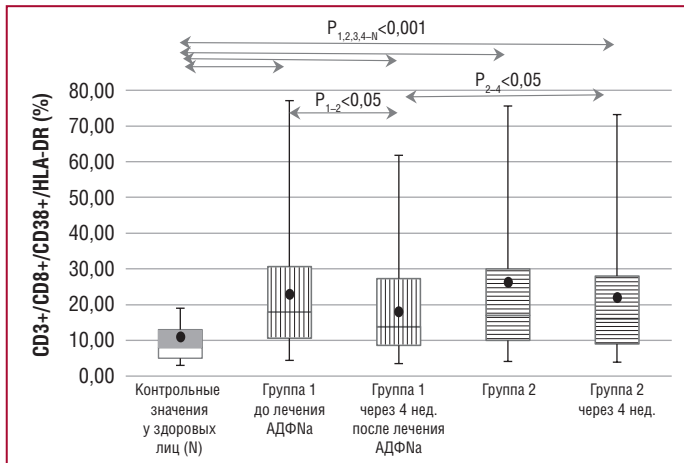


Рис. 2. Активированные CD8+ Т-лимфоциты с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR+ у больных ВИЧ-инфекцией и у здоровых лиц

ные данные свидетельствуют о возможности использования концентрации LBP в качестве диагностического биомаркера эндотоксинемии и индикатора системного ответа на LPS при различных инфекционных процессах [21–23]. Также для углубленной оценки степени тяжести и прогноза течения ВИЧ-инфекции целесообразно проводить исследование цитокинового профиля. При этом ряд авторов считают, что выраженность иммунной активации является лучшим прогностическим маркером прогрессирования заболевания независимо от показателей репликации ВИЧ [24–26].

На основании результатов, полученных нами при изучении маркеров системного воспаления и иммунной активации, можно прийти к заключению, что уровень LPS-связывающего белка (LBP), играющий центральную роль в ответе на эндотоксинемии, достаточно информативно отражает активность инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции. Кроме того, выявлено существенное изменение цитокинового профиля в провоспалительную сторону с достоверным превышением средних значений концентрации ИЛ1 β , ФНО- α , ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и ИНФ- γ . При оценке выраженности иммунной активации наиболее значимым оказалось определение процентного содержания CD8+ Т-клеток с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR.

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние АДФНа на течение ВИЧ-инфекции при добавлении его к стандартной схеме АРВТ. Это выразилось в более быстрой динамике снижения маркера антиэндотоксиновой защиты LBP, провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8 и ИНФ- α , а также процентного содержания CD8+ Т-клеток с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR. Вероятно, способность этого препарата оказывать непосредственное или опосредованное влияние на системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции в условиях подавления репликации ВИЧ с помощью АРВТ обусловила позитивное влияние препарата на течение ВИЧ-инфекции. Для определения продолжительности выявленных эффектов, целесообразности и кратности повторных курсов лечения иммуномодулирующими препаратами требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция вызывает выраженную активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, индуцирует и поддерживает в организме системное воспаление. У по-

давляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндотоксиновой защиты. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью.

У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается снижение доли наивных CD4+ Т-клеток и увеличение уровня CD4+ Т-клеток памяти. АРВТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее.

Снижение активности системного воспаления при ВИЧ-инфекции наблюдается при дополнении стандартной АРВТ препаратом АДФНа. Патогенетическим обоснованием применения АДФНа является его противовоспалительная и иммуномодулирующая активность, связанная с его корригирующим влиянием на цитокиновый профиль в условиях подавления репликации ВИЧ при АРВТ. Эффект АДФНа заключается в более быстром снижении концентрации в крови LBP, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и относительного количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR. Курсовой прием препарата АДФНа будет способствовать повышению эффективности и переносимости АРВТ.

Литература

- Lori F. Treating HIV/AIDS by reducing immune system activation: the paradox of immune deficiency and immune hyperactivation. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2008;3(2):99–103. DOI: 10.1097 / COH.0b013e3282f525cf.
- Appay V., Almeida J.R., Sauce D. et al. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Experimental gerontology*. 2007;42(5):432–437. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.12.003>.
- Mogensen T.H., Melchjorsen J., Larsen C.S. et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*. 2010;7(1):54. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-54>.
- Rallón N., Sempere-Ortells J.M., Soriano V. et al. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(11):2616–2625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt245>.
- Hatano H. Immune activation and HIV persistence: considerations for novel therapeutic interventions. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2013;8(3):211. DOI: 10.1097 / COH.0b013e32835f9788.
- Сотниченко С.А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции. Успехи современного естествознания. 2006;5:13–15. [Sotnichenko S.A. Features of cytokine production in HIV infection. *Successes of modern science*. 2006;5:13–15 (in Russ.).]
- Duggal S., Chugh T.D., Duggal A.K. HIV and malnutrition: effects on immune system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:784740. DOI:10.1155/2012/784740.
- Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Суладзе А.Г. и др. Клинико-диагностическое значение оценки показателей системного воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(3):64–71. [Matuzkova A.N., Pshenichnaya N.Yu., Suladze A.G. et al. Clinical and diagnostic value of assessing systemic inflammation in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*. 2018;10(3):64–71 (in Russ.).]
- Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature medicine*. 2006;12(12):1365. <https://doi.org/10.1038/nm1511>.
- Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Короткова О.В. и др. Влияние галавита на фагоцитарную активность клеточного иммунитета у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал. 2012;11(2):61. [Tsiklauri V.T., Zabolina T.N., Korotkova O.V. et al. Vliyanie galavita na fagotsitarnuyu aktivnost' kletochного иммунитета u onkologicheskikh bol'nykh. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2012;11(2):61 (in Russ.).]
- Лагышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление. 2005;3. (Электронный ресурс). URL: <http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art24.php> (дата обращения: 16.08.2019). [Lagysheva T.V., Setdikova N.Kh., Man'ko K.S. Secondary immunodeficiency diseases. The possibility of using the domestic immunomodulator Galavit. *Cytokines and inflammation*. 2005;3. (Electronic resource). URL: <http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art24.php> (access date: 16.08.2019) (in Russ.).]
- Бусленко А.О., Пшеничная Н.Ю., Алешукина А.В. Изменение состава микрофлоры кишечника при экспериментальной клебсиеллезной инфекции у лабораторных мышей и ее терапии различными иммуномодулирующими препаратами. Врач-аспирант. 2015;71(4.1):139–144. [Buslenko A.O., Pshenichnaya N. Yu., Aleshukina A.V. Changes in the composition of the intestinal microflora during experimental Klebsiella infection in laboratory mice and its treatment with various immunomodulatory drugs. *Doctor-Postgraduate*. 2015;71(4.1):139–144 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6A/B, в детской популяции

К.м.н. Е.В. Мелехина¹, к.м.н. С.В. Николаева¹, Е.Ю. Солдатова¹, к.м.н. А.Д. Музыка¹,
член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из значимых проблем в педиатрии, что обусловлено их широким распространением, множественностью путей передачи, неспецифичностью клинической картины. Последнее обстоятельство затрудняет диагностику этих заболеваний и приводит к несвоевременному назначению лечения или, наоборот, необоснованной полипрагмазии. Кроме того, инфицирование детей герпесвирусами нередко определяет частоту заболеваемости другими инфекциями, а также может влиять на иммунный статус ребенка.

Цель исследования: установить частоту встречаемости инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 A/B (ВГЧ-6A/B), у детей.

Материал и методы: в исследование включены 1633 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, из них 567 детей — госпитализированные с клиническими проявлениями острых респираторных инфекций, 958 детей — с ежемесячными ОРВИ, обследованные амбулаторно, и 108 клинически здоровых детей. Всем пациентам проводили комплексное обследование (включающее прямые методы диагностики, иммуноферментный анализ — ИФА) с целью выявления этиологии заболевания. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы Statistica 6.

Результаты исследования: в ходе исследования установлено, что маркеры ГВИ у детей от 1 года до 16 лет встречаются одинаково часто: у 96% детей с клиническими проявлениями острых респираторных инфекций, у 91% — с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта и у 91% клинически здоровых детей. Наиболее часто среди всех ГВИ встречается ВГЧ-6A/B — около 70% всех обследованных имели его лабораторные маркеры. Доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6A/B, не превышала 30% от всех обследованных и 45% от всех случаев ВГЧ-6A/B и встречалась преимущественно в виде сочетанных инфекций с другими типами герпесвирусов.

Заключение: в детской популяции инфекция, вызванная ВГЧ-6A/B, является наиболее распространенной среди герпесвирусных инфекций, однако активные формы ее составляют не более 30%. Проведенное исследование показало необходимость диагностики ГВИ у детей для своевременного и адекватного назначения этиотропной терапии.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 A/B, герпесвирусные инфекции, дети, меглюмина акридонацетат.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6A/B, в детской популяции. РМЖ. 2019;10:17–21.

ABSTRACT

Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population

E.V. Melehina¹, S.V. Nikolaeva¹, E.Ju. Soldatova¹, A.D. Muzyka¹, A.V. Gorelov^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Herpes simplex virus (HSV) infections are among important pediatric issues due to their high prevalence, multiple transmission routes, and non-specific clinical signs. The latter makes the diagnosis of these infections more difficult and results in late treatment or, conversely, inadequate medication use (polypragmasia). In addition, infections with herpes viruses often determine the morbidity of other infections and affect immune status.

Aim: to assess the prevalence of human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A/B infections in children.

Patients and Methods: 1,633 children aged 1–16 years were enrolled in the study. Of them, 567 children were admitted to hospital with clinical signs of acute respiratory infections, 958 children have monthly acute respiratory infections, and 108 children were healthy controls. All children underwent complex examination including direct diagnostic tests (ELISA) to identify the causative agent. Statistical analysis was performed using STATISTICA 6 software.

Results: we have demonstrated that HSV infection markers are identified with the similar rate in children aged 1–16 years, i.e., in 96% of children with clinical signs of acute respiratory infections, 91% of children with recurrent respiratory infections, and 91% of healthy children. HHV-6A and HHV-6B were the most common causative agents for HSV infections, i.e., their laboratory markers were identified in approx. 70% of the children. The proportion of active infections caused by HHV-6A and HHV-6B was 30%. They occurred mostly in association with HSV infections caused by other types of herpes viruses.

Conclusions: in child population, infections caused by HHV-6A and HHV-6B are the most common among HSV infections. However, active infections account for less than 30%. Our study has demonstrated that HSV diagnosis is required in children to prescribe early adequate etiological treatment.

Keywords: human herpesvirus 6 variant A/B, herpes simplex virus, children, meglumine acridonacetate.

For citation: Melehina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. RMJ. 2019;10:17–21.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из значимых проблем в педиатрии, что обусловлено их широким распространением, множественностью путей передачи, неспецифичностью клинической картины [1, 2]. Последнее обстоятельство создает определенные трудности в диагностике этих заболеваний и, как следствие, приводит к несвоевременному началу лечения или, наоборот, необоснованной полипрагмазии. Кроме того, инфицирование детей герпесвирусами нередко определяет частоту заболеваемости другими инфекциями, а также может влиять на иммунный статус ребенка.

В настоящее время известно более 80 представителей семейства герпесвирусов, но патогенными для человека являются только 8 из них, среди которых особое место занимают герпесвирусы человека 6 (ВГЧ-6). ВГЧ-6 существует в двух различных вариантах: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6В составляет свыше 98% и распространен в США, Японии и странах Европы [3, 4], в то время как ВГЧ-6А распространен в Африке [5]. Вирусы ВГЧ-6А и ВГЧ-6В (ВГЧ-6А/В) различаются по эпидемиологии, строению, последовательности нуклеотидов, вызванная ими инфекция — по времени инфицирования, клиническим проявлениям. ВГЧ-6А/В-инфекция чаще протекает бессимптомно, однако вирус может быть причиной серьезных заболеваний, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [6]. Так, ВГЧ-6А/В может вызывать развитие внезапной экзантемы при инфекционном мононуклеозе, редко — гепатите, гастроэнтерите, колите, а также неврологических осложнениях (судороги, энцефалит, хронические психические расстройства) [3, 7, 8]. Предполагают связь между ВГЧ-6А/В-инфекцией и рассеянным склерозом, миокардитом, идиопатической кардиомиопатией у детей [9, 10].

Интерес к выбранной теме связан с тем, что, по данным ряда авторов, инфекция ВГЧ-6А/В является самой распространенной среди ГВИ. Еще в конце прошлого века было показано, что серопозитивность к ВГЧ-6А/В в различных регионах Российской Федерации составляет от 71 до 94% [11], среди детей до 4 лет — до 67,5% [12]. По мировым данным, этот показатель составляет от 70 до 100% для одного или обоих вариантов ВГЧ-6 в развитых странах в зависимости от географического положения [13, 14]. Более поздние популяционные исследования показали, что иммуноглобулины G (IgG) к ВГЧ-6А/В выявлялись чаще, чем к другим герпесвирусам, уступая только ВПГ-1 [15].

ДНК ВГЧ-6А/В в слюне выделяется у 70–80% здоровых лиц [16, 17]. У 45,3% клинически здоровых взрослых выделена ДНК герпесвирусов, из них у 1/3 — ВГЧ-6А/В, в т. ч. в виде микст-инфекций с вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) [18]. При обследовании клинически здоровых доноров в Греции ДНК герпесвирусных инфекций обнаружена в крови у 25,4%, из них у 1% — хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6 [19].

Диагностика активных форм инфекции, вызываемой ВГЧ-6А/В, в первую очередь основана на количественном определении ДНК возбудителя в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3, 20]. Для всех герпесвирусов показана корреляция между активностью инфекции и уровнем вирусной нагрузки в крови [21–24]. Но ВГЧ-6А/В обладают уникальной для герпесвирусов возможностью интегрироваться в теломеры хромосом хозяина, при этом ДНК выделяется в каждой клетке организма хозяина, т. е. в концентрации 5 lg копий и более на 10^5 клеток [20, 25–27]. На сегодняшний день установлено, что 1% человеческой популяции являются

носителями хромосомно-интегрированного ВГЧ-6А/В. Роль хромосомной интеграции в формировании соматической патологии в настоящий момент активно изучается, однако уже сейчас очевидно, что хромосомная интеграция не вызывает клинической картины, сходной с острой первичной формой инфекции, и не требует активной противовирусной терапии в момент обнаружения.

Учитывая зачастую бессимптомное течение не только латентных, но и острых первичных и реактивированных форм инфекции [28] и многофакторность влияния ВГЧ-6А/В на организм ребенка, мы хотели определить частоту инфицирования ВГЧ-6А/В (с развитием моно- и микст-инфекции) детей с инфекционной патологией и клинически здоровых в возрасте 1–16 лет, проживающих в Московском регионе.

Цель исследования — установить частоту встречаемости инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, МБУЗ «Химкинская городская клиническая больница» и детских городских поликлиник Москвы с 2008 по 2018 г. Под наблюдением находились 1633 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, из них 567 детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, 958 детей с ежемесячными ОРИ, обследованных амбулаторно, и 108 клинически здоровых детей. Обследование детей для выявления маркеров ГВИ (вируса простого герпеса (ВПГ-1), цитомегаловируса (ЦМВ), ВЭБ, ВГЧ-6А/В) осуществляли с применением прямых (выделение ДНК методом ПЦР в реальном времени и антигенов быстрым культуральным методом и непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) в материале мазков из ротоглотки и цельной крови) и непрямых (специфические антитела IgM и IgG к антигенам ВПГ-1, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6А/В) методов диагностики.

Наблюдаемые дети были разделены на 3 группы. Первую группу составили 555 детей в возрасте от 1 года до 4 лет, вторую — 504 ребенка от 4 до 7 лет, третью — 574 ребенка от 7 лет и старше. Маркерами активной формы ВГЧ-6А/В [29] считали ДНК и/или ранние антигены вируса, обнаруженные культуральным методом ВГЧ-6А/В в крови, причем при отсутствии анти-ВГЧ-6А/В IgG, определяли первичную инфекцию, при наличии анти-ВГЧ-6А/В IgG — реактивацию. Наличие ДНК ГВИ в слюне или моче без определения ДНК в крови расценивали как проявление латентной формы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ (Microsoft Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании комплексного обследования 1633 детей с различной патологией и клинически здоровых мы проанализировали структуру маркеров ГВИ, учитывая как активные, так и латентные формы. То есть изолированное выделение ДНК ВГЧ в материале мазка из ротоглотки без обнаружения серологических маркеров инфекции, а также изолированную фиксацию специфических IgG к антигенам ВГЧ рассматривали как наличие положительного маркера ГВИ. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Структура ГВИ у пациентов обследованных групп (n=1633)

Тип возбудителя	Дети, госпитализированные с клиническими проявлениями ОРИ (n=567)		Дети с ежемесячными ОРИ, обследованные амбулаторно (n=958)		Условно здоровые дети (n=108)	
	n	%	n	%	n	%
Моно-ГВИ	102	18	88	9	13	12
Моно-ЦМВ	17	3	19	2	2	2
Моно-ВЭБ	11	2	10	1	1	1
Моно-ВПГ1	6	1	10	1	3	3
Моно-ВГЧ6	68	12	49	5	7	6
Микст-ГВИ	442	78	783	82	85	79
Без ГВИ	23	4	87	9	10	9

Установлено, что доля пациентов, у которых выделены маркеры только одной ГВИ, максимальна в группе детей с ОРИ и составляет 18%. Наиболее часто выявлялась моноинфекция ВГЧ-6А/В (от 5 до 12%), преимущественно у детей до 4-летнего возраста. Определена высокая частота микст-инфицирования герпесвирусами — в 78–82% случаев в разных группах.

Частота встречаемости моно- и микст-инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В

Активные формы инфекции достоверно чаще встречались у детей в возрасте до 4 лет. Частота встречаемости моноинфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, достоверно снижалась по мере взросления детей: от 21% у детей до 4 лет до 7% у детей старше 7 лет ($p < 0,01$; по критерию χ^2) (рис. 1).

В возрастной группе детей от 1 года до 4 лет активные формы ВГЧ-6А/В чаще выявлялись у детей с респираторными проявлениями заболевания. Среди условно здоровых в этой возрастной группе не было зарегистрировано ни одного случая активных форм ВГЧ-6А/В (рис. 2).

В возрастной группе от 4 до 7 лет (рис. 3) отмечали достоверное увеличение доли сочетанных инфекций ВГЧ-6А/В с другими герпесвирусами. В группе условно здоровых детей зарегистрированы 4 случая активных микст-форм ВГЧ-6А/В.

У детей старше 7 лет достоверно нарастала доля активных инфекций, вызванных ВГЧ-6А/В, по сравнению с детьми других возрастных групп: преимущественно за счет микст-форм с другими герпесвирусами. Среди условно здоровых диагностированы 2 случая активной микст-ГВИ (рис. 4).

При анализе структуры инфекции ВГЧ-6А/В в каждой из обследованных групп описанные тенденции статистически подтверждены. Так, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочетается с другими герпесвирусами. С увеличением возраста доля сочетания ВГЧ-6А/В сразу с несколькими типами герпесвирусов достоверно нарастает: у детей младше 4 лет ВГЧ-6А/В сочетается сразу с несколькими герпесвирусами в 20,6%, что достоверно реже, чем в возрастной группе от 4 до 7 лет — 40,6% ($p < 0,05$) и в группе старше 7 лет — 41,3% ($p < 0,05$). Наиболее частое сочетание ВГЧ-6А/В-инфекции с ВЭБ — до 45%. С возрастом эта цифра нарастает до 50%.

У пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями сочетание ВГЧ-6А/В с инфекцией ВЭБ встречалось в 24,5% случаев в возрастной группе старше

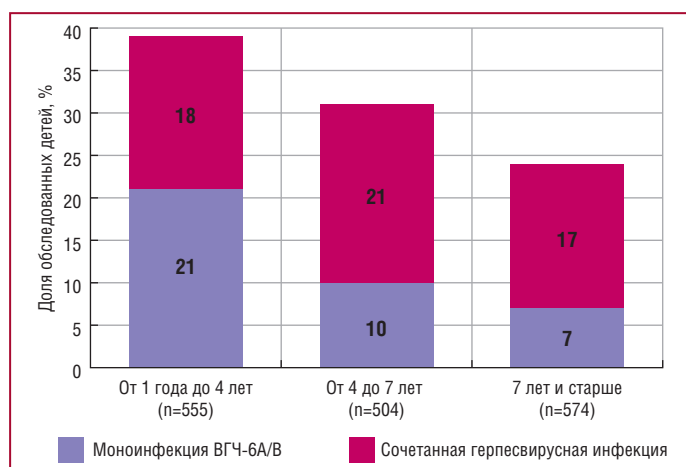


Рис. 1. Структура активных форм ВГЧ-6А/В-инфекции у обследованных детей в зависимости от возраста ($p < 0,01$; $p < 0,05$ — достоверность различий между группами по критерию χ^2)

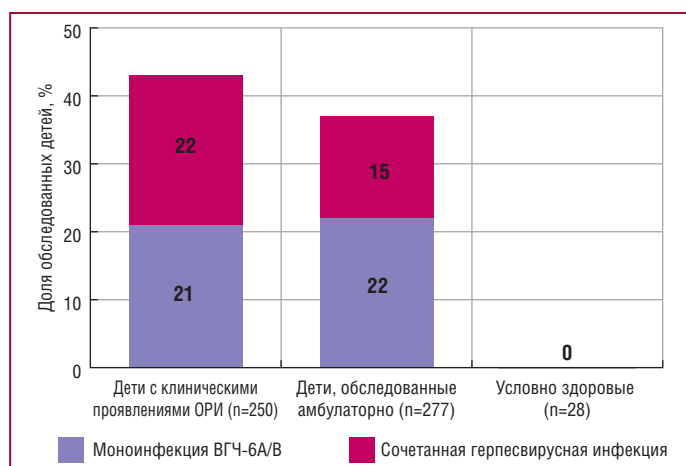


Рис. 2. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте от 1 года до 4 лет

4 лет, у детей младше 4 лет — в 11% случаев ($p < 0,05$). Микст-ГВИ достоверно чаще встречались у детей старше 7 лет, чем у детей более младшего возраста — 29% против 13% ($p < 0,05$). Сочетание ВГЧ-6А/В-инфекции с инфекцией ВПГ-1 достоверно чаще встречалось у детей старше 4 лет, чем у детей младшего возраста — 13% против 2% ($p < 0,05$).

У условно здоровых детей при обследовании на ГВИ маркеры ВГЧ-6А/В-инфекции были обнаружены



Рис. 3. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте 4–7 лет

в 70 (64,8%) случаях. Только у 6 детей в группе 4–7-летних были выявлены маркеры активных форм инфекции (обнаружены анти-ВГЧ-6А/В IgM, ДНК ВГЧ-6 в крови и/или ранние антигены ВГЧ-6А/В быстрым культуральным методом). У 5 детей обнаружена реактивация ВГЧ-6А/В-инфекции, у 1 ребенка — острая первичная инфекция. Всех детей наблюдали в течение месяца: только 1 мальчик заболел острым респираторным заболеванием без специфических черт инфекции ВГЧ-6А/В (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз). У всех 6 детей активная форма инфекции ВГЧ-6А/В была выявлена в сочетании с другими герпесвирусами.

Инфекция ВГЧ-6А/В у условно здоровых детей чаще встречалась в виде микст-инфекций с другими герпесвирусами — 83% (58 детей) против 17% (12 детей). Частота выявления микст-инфекций достоверно увеличивалась с возрастом — от 58 до 81% ($p < 0,05$). Моноинфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще встречались в группе детей младше 4 лет ($p < 0,05$). В структуре микст-ГВИ у детей старше 4 лет преобладали сочетания ВГЧ-6А/В с двумя и более ГВИ ($p < 0,01$). В группе условно здоровых детей наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочеталась с ВЭБ: от 25 до 60% случаев в разном возрасте.

У 6 детей 4–7 лет и 1 ребенка 15 лет, условно здоровых, были выявлены маркеры активной ВГЧ-6А/В-инфекции, у 3 из них — анти-ВГЧ-6А/В IgM, ДНК ВГЧ-6А/В в крови и/или ранние антигены вирусов. Ни у кого из этих детей не было выявлено ДНК ВГЧ-6А/В в крови более $1,86 \lg$ копий на 10^5 клеток. У 4 детей были обнаружены IgG к ВГЧ-6А/В в титрах выше анамнестических. Все активные формы ВГЧ-6А/В у клинически здоровых детей были представлены в микст-вариантах. Однако в активной форме была выявлена только ВЭБ-инфекция у 2 детей. У остальных определялись в крови IgG к ЦМВ, ВПГ-1.

Наблюдение за обследованными клинически здоровыми детьми проводилось в течение 3 мес. За этот период ни у одного из детей с выявленными маркерами активной инфекции ВГЧ-6А/В не наблюдалось развития клинических форм, специфичных для ВГЧ-6А/В-инфекции. Один мальчик заболел ОРИ в среднетяжелой форме (с повышением температуры до 38°C , катаральными явлениями в верхних дыхательных путях). При обследовании в момент заболевания выделен риновирус.

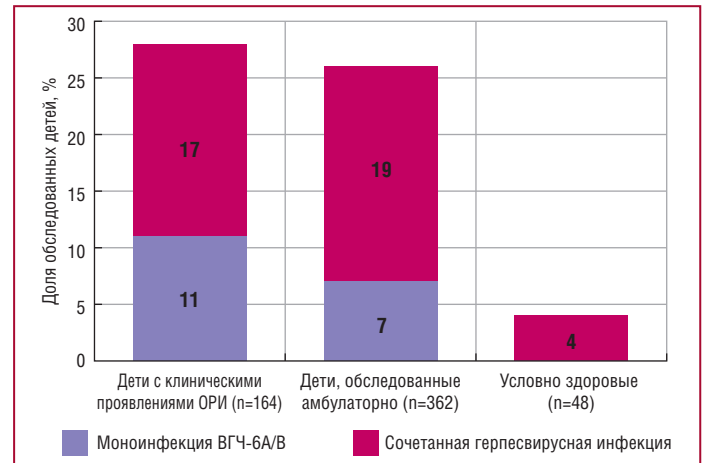


Рис. 4. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте от 7 лет и старше

Таким образом, полученные нами данные о высокой частоте встречаемости ВГЧ-6А/В в детской популяции согласуются с данными литературы [30, 31], подтверждающей значимость инфекции ВГЧ-6А/В для людей. В частности, мы определили, что около 70% всех обследованных нами детей имели лабораторные маркеры ВГЧ-6А/В-инфекции. При этом доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, не превышала 30% и преимущественно сочеталась с другими герпесвирусами. Кроме того, как показало наше исследование, активные формы ВГЧ-6А/В были выявлены у детей с поражением органов респираторного тракта. В лечебной практике подобная схожесть клинических проявлений ОРИ, вызванных широким кругом патогенов и не позволяющих без высокоэффективных методов диагностики расшифровать этиологию заболевания, создает определенные трудности. В связи с этим остро встает вопрос подбора этиотропной терапии с учетом возможного инфицирования, который предполагает выбор препарата, действующего не только при гриппе и респираторных заболеваниях, но и при ГВИ.

К таким препаратам можно отнести меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®), который входит в действующие клинические рекомендации по лечению вышеперечисленных болезней. Препарат разрешен к применению у пациентов старше 4 лет.

Эффективность и безопасность меглюмина акридонатацетата у детей с респираторными вирусными инфекциями широко описаны в литературе. Так, в остром периоде ОРИ и гриппа применение препарата уменьшает длительность интоксикационного и катарального синдромов, а также способствует более быстрой нормализации температуры. У детей с затяжным кашлем (в т. ч. у пациентов с ГВИ) подключение к комплексной терапии меглюмина акридонатацетата оказывает положительный клинический эффект [32].

Целый ряд проведенных клинических рандомизированных исследований демонстрируют терапевтическую эффективность меглюмина акридонатацетата при инфекционном мононуклеозе у детей [32, 33], в т. ч. с реактивированной ГВИ [34]. У детей с рекуррентными респираторными заболеваниями на фоне активных форм ГВИ применение препарата способствует уменьшению эпизодов ОРИ [32], а также коррекции иммунологических показателей (иммунореабилитации) [33].

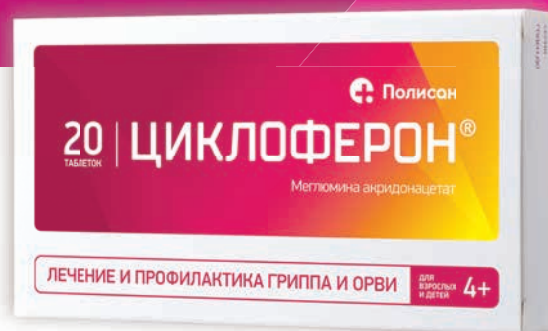
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, является наиболее распространенной среди всех герпесвирусных инфекций в детской популяции, однако активные формы составляют не более 30%. Проведенное исследование показало необходимость диагностики ГВИ при обследовании детей. Понимание широкого распространения в детской популяции инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, мотивирует врача не только обследовать пациентов на ГВИ, но и своевременно назначать адекватную этиотропную терапию, а также определять объем повторного обследования пациентов по окончании курса лечения.

Литература

1. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики. Детские инфекции. 2010;9(2):3–7. [Bokovoj A.G. Herpesviral infections in children is an urgent problem of modern clinical practice. Children's infections. 2010;9(2):3–7 (in Russ.).]
2. Абдуллаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Abdullaev A.K. Clinical and functional significance of herpes virus infection in children with recurrent diseases of the respiratory tract and ENT organs: thesis. M., 2011 (in Russ.).]
3. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. Microbiol Spectr. 2016;4(3):38–46.
4. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. Clin Infect Dis. 1998;26(1):132–137.
5. Bates M., Monze M., Bima H. et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. J Med Virol. 2009;81(5):779–789.
6. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей: Методические рекомендации. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2014. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Music A. D. et al. The Role of herpesvirus infections in pathology formation in children. Features of the course, diagnosis and treatment of infection associated with human herpes virus type 6 in children: Guidelines. M.: sbei HPE rnsmu. N. And Pirogov; 2014 (in Russ.).]
7. Revest M., Minjolle S., Veyer D. et al. Detection of HHV-6 in over a thousand samples: new types of infection revealed by an analysis of positive results. J Clin Virol. 2011;51(1):20–24.
8. Al-Zubeidi D., Thangarajh M., Pathak S. et al. Fatal human herpesvirus 6-associated encephalitis in two boys with underlying POLG mitochondrial disorders. Pediatr Neurol. 2014;51(3):448–452.
9. Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L. et al. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. J Med Virol. 2010;82(10):1669–1678.
10. Caruso A., Favilli F., Rotola A. et al. Human herpesvirus-6 modulates RANTES production in primary human endothelial cell cultures. J Med Virol. 2003;70(3):451–458.
11. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 14.00.30. М.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи; 2009. [Kalugina M.Yu. Epidemiological characteristics of infection caused by herpes virus type 6: thesis. M.; 2009 (in Russ.).]
12. Брижанева А.С. Статистический анализ распространенности ВГЧ-6 у детей в Белгородской области / International scientific news 2017: сборник работ XXVIII Международ. научно-практ. конф. М.; 2017. [Brizhaneva A.S. Statistical analysis of the prevalence of WGC-6 children in the Belgorod region / International scientific news 2017: a collection of papers XXVIII International scientific-practical conference. M.; 2017 (in Russ.).]
13. De Bolle L., Naesens L., de Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clin. Microbiol. Rev. 2005;18:217–245.
14. Ward K.N., Gray J.J., Fotheringham M.W., Sheldon M.J. IgG antibodies to human herpesvirus-6 in young children: Changes in avidity of antibody correlate with time after infection. J Med Virol. 1993;39:131–138.
15. Rubicz R., Leach C.T., Kraig E. et al. Seroprevalence of 13 common pathogens in a rapidly growing U.S. minority population: Mexican Americans from San Antonio. TX BMC Res Notes. 2011;4:433–441.
16. Pereira C.M., Gasparetto P.F., Corrêa M. et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. Arch. Oral Biol. 2004;49:1043.
17. Miyazaki Y., Namba H., Torigoe S. et al. Monitoring of human herpesviruses-6 and -7 DNA in saliva samples during the acute and convalescent phases of exanthem subitum. J Med Virol. 2017;89(4):696–702.
18. Иванов А.С. Диагностика EBV и HHV6 инфекций молекулярно-биологическим методом. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017;12(2):460–462. [Ivanov A.S. Diagnosis of EBV and HHV 6 infection by molecular biological method. Health-the basis of human potential: problems and solutions. 2017;12(2):460–462 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- ✓ Активен в отношении вирусов семейства Herpesviridae (в частности ВПГ1 и ВПГ2)
- ✓ Эффективен при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистой
- ✓ Обладает прямым противовирусным действием
- ✓ Индуктор раннего интерферона*



Для взрослых
и детей с 4 лет

подробнее на сайте
www.cycloferon.ru



Полисан

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50.
P N001049/02 от 12.12.2007. РЕКЛАМА.

* Эршов Ф.И., Ниселен О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2005.

Комплексный подход к терапии острых тонзиллофарингитов у детей старше 1 года

К.м.н. Е.В. Мелехина¹, к.м.н. А.Д. Музыка¹, д.м.н. А.А. Плоскирева¹, Э.С. Сидельникова¹,
к.м.н. О.О. Погорелова¹, член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Острые инфекционные заболевания, протекающие с поражением ротоглотки и адено tonsиллярных органов, часто встречаются в детской практике. В ряде случаев имеет место необоснованное назначение антибактериальной терапии.

Цель исследования: оценить эффективность комплексного гомеопатического лекарственного препарата (Медитонзин®) у детей старше 1 года с тонзиллитом и/или фарингитом нестрептококковой этиологии.

Материал и методы: в исследование включены пациенты с установленным диагнозом острой респираторной инфекции с поражением верхних дыхательных путей, без признаков бактериальной инфекции на момент включения, которых наблюдали амбулаторно. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 1 года до 16 лет, диагноз острой респираторной инфекции, жалобы на боль в горле, отрицательный результат экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А, продолжительность заболевания не более 48 ч на момент обращения. Основную группу составили 25 детей (средний возраст $6,94 \pm 1,1$ года): 16 (64%) мальчиков и 9 (36%) девочек. В группу сравнения вошли 26 детей (средний возраст $7,33 \pm 1,0$ года): 11 (42%) мальчиков и 15 (58%) девочек.

Результаты исследования: включение комплексного гомеопатического препарата Медитонзин® в схему лечения тонзиллофарингита нестрептококковой этиологии у детей старше 1 года достоверно ускоряло купирование симптомов интоксикации и жалоб пациентов (боль в горле, кашель, затруднение носового дыхания, отделяемое из носа). На фоне лечения отмечена выраженная положительная динамика в ротоглотке (на основании осмотра врачом-педиатром в 1, 4, 7-й дни лечения): уменьшение воспаления структур ротоглотки, отсутствие наложений на миндалины. Лечение комплексным гомеопатическим препаратом способствовало быстрому купированию симптомов тонзиллофарингита и не приводило к развитию бактериальных осложнений. Шести пациентам из группы сравнения потребовалось назначение антибактериальной терапии. Побочные эффекты на фоне приема препарата Медитонзин® не зарегистрированы.

Вывод: в амбулаторных условиях, когда врачу-педиатру необходимо принять решение о назначении комплексной терапии у постели больного, ориентируясь только на клинические проявления заболевания, обосновано применение комплексного гомеопатического лекарственного препарата Медитонзин® у детей старше 1 года.

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит, дети, комплексный гомеопатический препарат, Медитонзин.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Плоскирева А.А. и др. Комплексный подход к терапии острых тонзиллофарингитов у детей старше 1 года. РМЖ. 2019;10:22–25.

ABSTRACT

Complex treatment approach to acute tonsillopharyngitis in children over a year

E.V. Melekhina¹, A.D. Muzyka¹, A.A. Ploskireva¹, E.S. Sidel'nikova¹, O.O. Pogorelova¹, A.V. Gorelov^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Acute infections affecting adenoids, and tonsils are common in pediatric practice. Inappropriate antibiotic prescribing is not unusual.

Aim: to assess the efficacy of complex homeopathic medication (Meditonsin®) for non-streptococcal tonsillitis and/or pharyngitis in children over a year.

Patients and Methods: the study included children with verified acute respiratory infections affecting upper respiratory tract without any signs of bacterial infection by the time of the enrollment who received outpatient treatment. Inclusion criteria were age 1 to 16 years, verified diagnosis of acute respiratory infection, complaints of sore throat, negative express-test for group A β -hemolytic streptococcus, and less than 48 hours of illness onset. Study group included 25 children over a year (mean age 6.94 ± 1.1 years), 16 (64%) were boys and 9 (36%) were girls. Control group included 26 children over a year (mean age 7.33 ± 1.0 years), 11 (42%) were boys and 15 (58%) were girls.

Results: complex homeopathic medication Meditonsin® for non-streptococcal tonsillopharyngitis in children over a year significantly accelerated the relief of intoxication symptoms and complaints of sore throat, cough, nasal congestion, and nasal discharge. Pediatricians reported on the significant improvement of oropharyngeal signs, reduced oropharyngeal inflammation and tonsil deposits on days 1, 4, and 7 after starting treatment. This homeopathic agent resulted in the rapid relief of tonsillopharyngitis symptoms and did not provoke bacterial complications. Six children of the control group required additional antibacterial treatment. No adverse side effects were reported.

Conclusions: it is rational to use complex homeopathic medication Meditonsin® in children over a year for outpatient treatment when therapy should be prescribed based on clinical signs of disease only.

Keywords: tonsillitis, pharyngitis, tonsillopharyngitis, children, complex homeopathic medication, Meditonsin.

For citation: Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ploskireva A.A. et al. Complex treatment approach to acute tonsillopharyngitis in children over a year. RMJ. 2019;10:22–25.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее частых клинических ситуаций, с которой приходится сталкиваться врачу-педиатру в повседневной практике, являются острые респираторные заболевания, протекающие с поражением верхних дыхательных путей. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2018 г. зарегистрировано 30 883 968 случаев острых инфекционных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, что составляет 21 056,12 на 100 тыс. населения, из них 22 085 400 (75 391,66 на 100 тыс. населения) у детей до 17 лет [1]. При этом поражения слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небных миндалин, лимфоидных фолликулов задней стенки глотки) являются наиболее распространенными [2]. Учитывая частое сочетание поражения эпителиальной и лимфоидной ткани ротоглотки при инфекционно-воспалительных заболеваниях, в научно-практической литературе применяют понятие острого тонзиллофарингита [3, 4].

Этиология воспалительных заболеваний ротоглотки крайне разнообразна: от инфекционной до аутоиммунной [5–7]. В последние годы много внимания уделяется поиску генетических маркеров, предрасполагающих к развитию аутовоспалительных синдромов, протекающих с явлениями тонзиллофарингита [8]. Кроме того, доказано влияние гастроэзофагеального рефлюкса на состояние миндалин. Так, в исследовании J.H. Kim et al. продемонстрирована роль пепсина в патогенезе поражений миндалин [9].

Тем не менее инфекционные факторы остаются ведущими в развитии воспалительных изменений в ротоглотке. Основными этиологическими агентами являются бактерии (β -гемолитический стрептококк группы А, пневмококки, кишечная и синегнойная палочки, стрептококки групп С и G, палочка Леффлера, стафилококки, микоплазмы и хламидии), вирусы (аденовирусы 1–9 типов, риновирус, коронавирус, вирус гриппа, вирус парагриппа, герпесвирусы) и грибы (кандида, аспергиллус) [2, 3, 10]. Установлено, что этиология острого тонзиллофарингита зависит от возраста пациентов [11]. Так, у детей младше 3 лет основную роль играют респираторные вирусы, тогда как в более старшем возрасте — герпесвирусы и патогенные бактерии [12, 13].

Длительное персистирование герпесвирусов и бокавируса в организме человека приводит к развитию хронической патологии аденотонзиллярной области, требующей оперативного лечения [14]. Инфекция ВГЧ-6А/В имеет место у детей, страдающих рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта [11], в т. ч. у пациентов с гипертрофией миндалин и аденоидов [15].

Крайне важно дифференцировать стрептококковый и нестрептококковый тонзиллофарингит для правильного подбора терапии и профилактики развития осложнений. Однако у детей β -гемолитический стрептококк группы А при острых тонзиллитах выделяется в 15–30% случаев [9]. У детей с хроническим тонзиллитом наиболее часто выделяется *Streptococcus viridans*, несколько реже — β -гемолитические стрептококки группы А [16]. Несмотря на имеющиеся шкалы для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции (например, шкала оценки по McIsaac, 1998), а также алгоритм выбора тактики терапии при острых тонзиллитах [3], наблюдается чрезмерное, не всегда обоснованное назначение антибиотиков [17–19].

Стрептококковый тонзиллит при отсутствии лечения может привести к развитию гнойных осложнений,

а также ревматических заболеваний, постстрептококкового гломерулонефрита и др. [10]. Зарубежными учеными описан клинический случай синдрома Гризеля, ассоциированного с тонзиллитом [20].

Таким образом, в этиологии тонзиллофарингитов у детей на современном этапе ведущую роль играют вирусные и смешанные инфекции. Важным аспектом терапии тонзиллофарингитов вирусной этиологии является лечение детей младше 3 лет, у которых не всегда возможно назначение местных противовоспалительных и антибактериальных средств.

В последние годы зарубежными коллегами проведен ряд исследований, доказывающих противовирусную активность комплексного препарата Медитонзин® *in vitro*, а также его клиническую эффективность при заболеваниях верхних дыхательных путей [21–24]. В состав препарата входят 3 компонента: *Aconitum* (Аконитум) D5, который обладает жаропонижающим действием, способствует устранению кашля и насморка; *Atropinum* (Атропинум) D5, обладающий противовоспалительным, анальгезирующим, противоотечным, успокаивающим, противосудорожным и дезинтоксикационным действием; *Mercurius cyanatum* (Меркуриус) D8 с местным противовоспалительным эффектом.

Уникальными являются исследования *in vitro*, подтверждающие антивирусную активность препарата Медитонзин® в отношении HRV14 (риновирус человека 14 типа), H1N1 (вирус гриппа человека А), CA9 (вирус *Coxsackie* человека 9 типа), RSV (респираторно-синцитиальный вирус человека), HSV1 (вирус простого герпеса 1 типа) и Adeno5 (аденовирус человека 5 типа). В ходе исследования чувствительные к вирусу клетки были инфицированы соответствующими вирусами и спустя 1 ч обработаны испытуемыми растворами в физиологической концентрации вещества на полупроницаемой агарозной среде. На 2-й (FluA), 3-й (HRV14) и 5-й день (RSV) после обработки испытуемыми растворами подсчитали сформировавшиеся «бляшки вирусов» в клеточном слое (дефект в клеточной культуре, вызванный действием вируса), используя анализ редукции вирусных бляшек (бляшкообразующих единиц/мл, БОЕ/мл) на ридере AID EliSpot Reader System (Autoimmun Diagnostika GmbH, Штрассберг, Германия). Подсчитанные «бляшки вирусов» сравнили с числом бляшек в неинфицированном контрольном образце, показывающем общее заражение вирусом. Измеряли противовирусную активность как отдельных компонентов, входящих в состав препарата Медитонзин®, так и всего трехкомпонентного комплекса в целом. Атропинум продемонстрировал выраженный дозозависимый антивирусный эффект против вируса гриппа: 89% против H1N1, 76% — против HSV1 и 64% — против HRV14. Аконитум проявлял выраженный дозозависимый антивирусный эффект против вируса гриппа H1N1 (84% снижение вирусной активности) и менее выраженный по отношению к риновирусу HRV14 (41%), респираторно-синцитиальному вирусу RSV (28%) и вирусу простого герпеса HSV1 (39%). Меркуриус ингибировал активность H1N1 (83% снижение вирусной активности) и HRV14 (87%). Тестирование комплекса из трех компонентов Медитонзин® показало дозозависимый антивирусный эффект против всех тестируемых штаммов вирусов. Наибольшее снижение активности показали вирус гриппа H1N1 (80%) и вирус простого герпеса HSV1 (70%) [25].

В проведенных ранее зарубежных исследованиях было показано, что назначение препарата Медитонзин® 1259 детям в возрасте от 5 мес. до 16 лет с инфекциями верхних

дыхательных путей (фарингит, ринит и тонзиллит) в течение 6 дней позволило избежать применения дополнительной терапии у 40% пациентов. Лечащие врачи оценили эффективность лечения как хорошую и очень хорошую в 91% случаев. Побочные эффекты отсутствовали. Только 3,6% пациентов потребовалось последующее лечение антибиотиками [17]. При включении в терапию препарата Медитонзин® у 306 пациентов от 1 года до 19 лет с диагностированными фарингитом, ринитом, тонзиллитом, назофарингитом, бронхитом и синуситом выраженность всех проанализированных симптомов значительно снизилась в ходе исследования: у 91% участников отмечена высокая эффективность лечения [18]. Интересными представляются результаты исследования, включавшего 28 детей и подростков в возрасте от 6 до 12 лет, у которых выявили острый фарингит или тонзиллофарингит. Пациентам назначали препарат Медитонзин® в возрастной дозировке в среднем курсом на 5 дней. Восемью детям была назначена дополнительная терапия (нестероидные противовоспалительные средства, сосудосуживающие капли). Дополнительную антибиотикотерапию не назначали. Проводили фотографирование изменений в ротоглотке на фоне проводимой терапии. По окончании исследования терапевтическая эффективность оценена лечащими врачами в 5 случаях (17,9%) как очень хорошая, в 22 случаях (78,6%) как хорошая и только в одном случае (3,6%) как недостаточная [20].

На основании данных предыдущих исследований и наших собственных наблюдений мы сформулировали следующую **цель исследования**: оценить эффективность комплексного растительно-минерального гомеопатического лекарственного препарата Медитонзин® у детей старше 1 года с тонзиллитом и/или фарингитом нестрептококковой этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего был обследован 51 ребенок в возрасте от 1 года до 16 лет. Все пациенты наблюдались амбулаторно, имели установленный диагноз острой респираторной инфекции с поражением верхних дыхательных путей и без признаков бактериальной инфекции на момент включения.

Критериями включения в исследование были: возраст от 1 года до 16 лет, диагноз острой респираторной инфекции, жалобы на боль в горле, отрицательный результат экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А, продолжительность заболевания не более 48 ч на момент обращения.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Основную группу составили 25 детей: 16 (64%) мальчиков и 9 (36%) девочек (средний возраст $6,94 \pm 1,1$ года). В группу сравнения вошли 26 детей: 11 (42%) мальчиков и 15 (58%) девочек (средний возраст $7,33 \pm 1,0$ года). Общая характеристика пациентов представлена на рисунке 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния, длительности заболевания на момент начала лечения.

Пациенты обеих групп получали симптоматическую терапию по показаниям: антигистаминные препараты, орошение миндалин антисептическими растворами, сосудосуживающие и антибактериальные капли для назального применения, коррекцию микрофлоры кишечника (табл. 1). Пациенты основной группы также получали препарат Медитонзин® каждые 30 мин или 1 час, но не более 12 р./сут

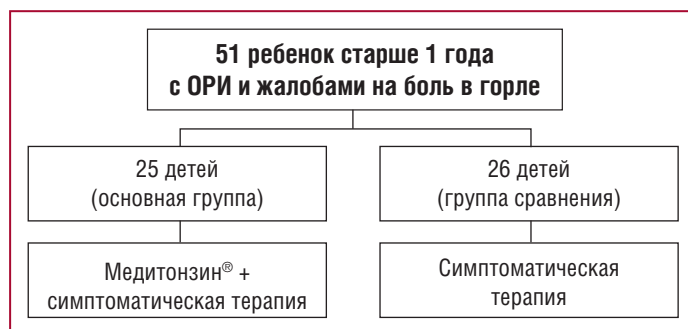


Рис. 1. Дизайн исследования

в течение 7 дней. Разовая доза для детей от 1 года до 6 лет — 2–5 капель, от 6 до 12 лет — 3–6 капель, старше 12 лет — 5–10 капель.

Эффективность лечения оценивали на основании купирования симптомов респираторного заболевания. Родители (законные представители) пациентов, включенных в исследование, ежедневно фиксировали в мультипараметрической таблице основные жалобы (лихорадку, боль в горле, кашель, заложенность носа и отделяемое из носовых ходов, интоксикацию: снижение аппетита и слабость). Проводился осмотр врачом-педиатром на дому в 1, 4, 7-е сут от начала лечения и наблюдение за симптомами тонзиллофарингита (состояние миндалин, небных дужек, задней стенки глотки).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У включенных в исследование пациентов чаще диагностировали фарингит, ринит, тонзиллит (рис. 2).

Общая длительность повышения температуры составила $2,28 \pm 0,2$ дня в основной группе и $2,4 \pm 0,4$ дня в группе сравнения (различия статистически незначимы по t-критерию Стьюдента). Назначение препарата Медитонзин® не сокращало длительность лихорадки, однако симптомы интоксикации и катаральные явления купировались достоверно быстрее в основной группе, чем в группе сравнения (рис. 3). Так, продолжительность пониженного аппетита у пациентов основной группы составила в среднем $2,44 \pm 0,5$ дня, у пациентов группы сравнения — $3,64 \pm 0,3$ дня, слабость — $2,40 \pm 0,5$ и $3,43 \pm 0,3$ дня, боль в горле — $2,0 \pm 0,2$ и $3,0 \pm 0,5$ дня соответственно. Жалобы на кашель у детей в основной группе сохранялись в среднем $1,04 \pm 0,4$ дня, в группе сравнения — $4,13 \pm 0,3$ дня, затруднение носового дыхания — $3,28 \pm 0,5$ и $4,89 \pm 0,5$, выделения из носа — $2,6 \pm 0,5$ и $4,89 \pm 0,4$ дня соответственно.

Таблица 1. Симптоматическая терапия в группах исследования

Препараты	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=26)		p
	n	%	n	%	
Антигистаминные	19	76%	17	65%	<0,05
Местные антисептики (орошение зева)	14	56%	11	42%	<0,05
Про(пре)биотики	2	8%	2	8%	<0,05
Капли в нос сосудосуживающие	5	20%	6	23%	<0,05
Капли в нос антибактериальные	2	8%	2	8%	<0,05

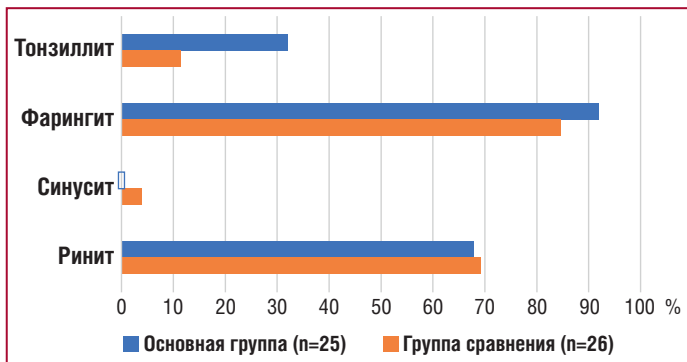


Рис. 2. Топика поражения дыхательных путей у пациентов сравниваемых групп

Сроки купирования симптомов заболевания в основной группе были детально проанализированы в соответствии с данными мультипараметрических таблиц и осмотра педиатром. Уже к 3-му дню лечения субфебрильная температура сохранялась менее чем у половины больных, а к 5-му дню лечения у всех пациентов отсутствовало повышение температуры.

Бактериальные осложнения в основной группе отсутствовали, ни одному из пациентов не потребовались коррекция схемы лечения и дополнительные назначения, в то время как 6 (23%) детям в группе сравнения была назначена антибактериальная терапия (различия статистически достоверны, $p < 0,05$, критерий χ^2).

Таким образом, включение комплексного гомеопатического препарата Медитонзин® в схему лечения тонзиллофарингита нестрептококковой этиологии у детей старше 1 года достоверно ускоряло устранение симптомов интоксикации и жалоб пациента (боль в горле, кашель, затруднение носового дыхания, отделяемое из носа). На фоне лечения отмечены: выраженная положительная динамика в ротоглотке (на основании осмотра врачом-педиатром в 1, 4, 7-й дни лечения), уменьшение воспаления структур ротоглотки, отсутствие наложений на миндалинах. Лечение комплексным гомеопатическим препаратом способствовало быстрому купированию симптомов тонзиллофарингита и не приводило к развитию бактериальных осложнений, в то время как нескольким пациентам, получавшим только симптоматическое лечение, потребовалось назначение антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказательную базу эффективности препарата Медитонзин® (зарегистрированного в Российской Федерации с 2011 г.) представляют наблюдения европейских коллег за 5000 пациентами от 5 мес. до 88 лет начиная с 1998 г. [26]. Кроме того, применение гомеопатических препаратов рекомендовано у детей с респираторными заболеваниями в нашей стране (приказ Минздравмедпрома России от 29.11.1995 № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», официальное письмо Генеральной прокуратуры РФ № 74/1-217-2017 от 25.04.2017), препараты регистрируют в Государственном реестре лекарственных средств РФ [27].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают ранее опубликованные работы немецких ученых. Назначение препарата Медитонзин® приводит к купированию симптомов воспаления в области носоглотки у всех пациентов. Кроме того, в настоящем исследовании не зарегистрировано побочных эффектов на фоне приема исследуемого гомеопатического препарата.

Важным аспектом является доказанная противовирусная эффективность препарата Медитонзин® *in vitro*, что позволяет рекомендовать его для лечения тонзиллофарингита у детей младших возрастных групп, у которых вирусная этиология заболевания является ведущей.

Таким образом, в амбулаторных условиях, когда врачу-педиатру необходимо принять решение о назначении комплексной терапии у постели больного, ориентируясь на клинические проявления заболевания, применение комплексного гомеопатического лекарственного препарата Медитонзин®, имеющего пртивовоспалительное, противовирусное и анальгезирующее действие, обосновано у детей с 1 года.

Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь — декабрь 2018. (Электронный ресурс.) URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения: 16.08.2019). [Information about infectious and parasitic diseases for January-December 2018. (Electronic resource). URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (access date: 16.08.2019) (in Russ.)].
2. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. 2016. [Acute tonsillopharyngitis. Clinical guidelines. 2016 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

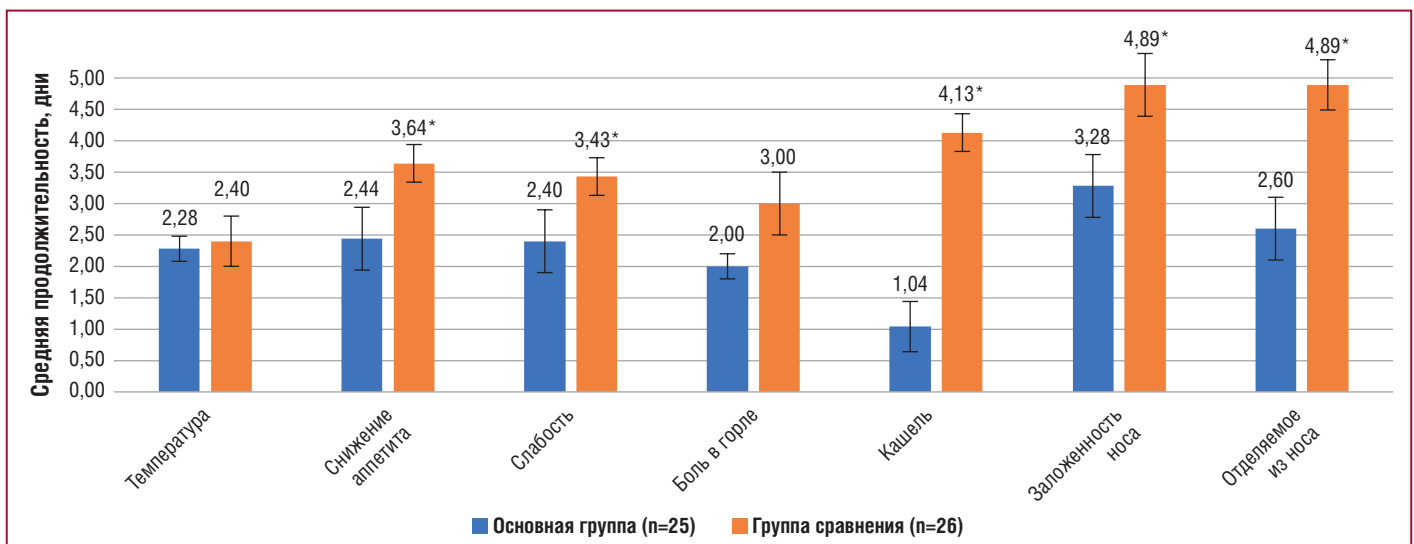


Рис. 3. Средняя продолжительность симптомов

Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию

Член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}, к.м.н. Е.В. Мелехина¹, Э.С. Сидельникова¹

¹ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить протективные свойства мультипробиотического средства на фоне антибактериальной терапии (АБТ) у детей старше 3 лет с острой респираторной инфекцией (ОРИ).

Материал и методы: определяли частоту и выраженность желудочно-кишечных расстройств, а также динамику кишечного микробиоценоза (микробиоты) с использованием инновационного метода секвенирования гена 16S рРНК у детей с ОРИ, получавших АБТ, в связи с инфекционными осложнениями, в зависимости от добавления к терапии мультипробиотического средства. В исследовании приняли участие 67 детей в возрасте от 3 до 7 лет с ОРИ. В основную группу вошли 35 детей, получавших АБТ и мультипробиотик Бак-Сет® Форте в период АБТ и еще 14 дней после, в группу сравнения — 32 ребенка, получавших только АБТ. Оценку частоты и характера кала проводили по Бристольской шкале при поступлении в стационар, по окончании АБТ (7±2) и через 21±2 дня от начала АБТ.

Результаты исследования: учащение стула зафиксировано у 20% пациентов основной группы и 87,5% в группе сравнения на момент окончания АБТ, оно сохранялось через 21±2 дня от начала терапии у 5% детей основной группы и 28% детей группы сравнения. В основной группе не наблюдалось статистически значимых изменений в консистенции кала, в то время как в группе сравнения в ходе приема антибиотика консистенция кала смещалась в область умеренной диареи. В основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось большее альфа-разнообразие микробиоты после окончания АБТ. В процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций.

Выводы: включение мультипробиотика позволяет снизить частоту желудочно-кишечных расстройств и нивелировать негативное влияние АБТ на микробиом, что при хорошей переносимости препарата Бак-Сет® Форте позволяет рекомендовать его к широкому применению в педиатрической практике для профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта и микробиома у детей, получающих АБТ.

Ключевые слова: микробиом, мультипробиотики, острые респираторные вирусные инфекции, антибиотик-ассоциированная диарея. **Для цитирования:** Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. РМЖ. 2019;10:26–31.

ABSTRACT

Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment

A.V. Gorelov^{1,2}, E.V. Melekhina¹, E.S. Sidel'nikova¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

² Sechenov University, Moscow

Aim: to assess protective properties of a multi-strain probiotic in children over 3 years with acute upper respiratory tract infection (URTI) who receive antimicrobial therapy (AMT).

Patients and Methods: the rate and severity of gastrointestinal adverse events as well changes in gut microbiocenosis (microbiota) were evaluated by 16S RNA gene sequencing in 67 children with URTI aged 3–7 years who received antibacterial treatment due to infectious complications. Study group included 35 children who received antibiotics and multi-strain probiotic Bac-Set® Forte (during antibacterial treatment 7±2 days and for 14 days after the treatment). Control group included 32 children who received antibiotics only. The frequency and characteristics of stool were assessed using Bristol stool chart at admission, by the end of AMT, and 21±2 days after starting antibacterial treatment.

Results: more frequent stool was reported in 20% of study group children and 87.5% of control group children by the end of AMT and in 5% and 28%, respectively, in 21±2 days after starting antibacterial treatment. No significant changes in stool consistency were reported in the study group while moderate diarrhea was reported in the control group. After antibacterial treatment, more significant gut microbiota α-diversity was observed in the study group as compared with the control group. No adverse side effects were reported in the study group.

Conclusions: multi-strain probiotic reduces gastrointestinal adverse event rate and negative effects of antibacterial treatment on microbiome. Considering these aspects as well as good tolerability, Bac-Set® Forte can be recommended for broad application in pediatrics to prevent gastrointestinal adverse events and microbiome imbalance in children who receive antibiotics.

Keywords: microbiome, probiotics, acute respiratory viral infections, antibiotic-associated diarrhea, prophylaxis.

For citation: Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidel'nikova E.S. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. RMJ. 2019;10:26–31.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое применение антибактериальных препаратов в клинической практике началось в середине XX в., что привело к изменению основных взглядов на терапию инфекционных заболеваний и существенно увеличило продолжительность жизни человека. Однако за последние 10 лет использование антибиотиков увеличилось во всем мире на 36%, что провоцирует рост антибиотикорезистентности и целого ряда нежелательных эффектов, одним из которых является диарея [1–3]. По данным различных эпидемиологических наблюдений, в среднем антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) развивается у 5–30% лиц, получающих антибиотик [4, 5]. Понятие ААД включает в себя учащение стула от 3 раз в день в течение 2 дней подряд во время лечения или в период от 2 до 6 нед. после начала лечения антибиотиками при отсутствии других причин [6]. Важно, что прием антибиотиков и вызванные ими нарушения микробиоты имеют отдаленные последствия: избыточный вес, синдром раздраженного кишечника, аллергические заболевания [7].

Одним из основных механизмов развития диареи на фоне применения антибиотиков является избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника [8] наряду с собственными побочными эффектами антибиотиков [9] и осмотической диареей в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике [10].

На сегодняшний день общепризнано профилактическое назначение пре- и пробиотиков. На основании исследований, проведенных в 2015 г. экспертной группой, для профилактики ААД рекомендовано использовать *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* и комбинацию *Lactobacillus casei DN114 G01*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* [11].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, изучение механизмов и характера изменения микробиома кишечника при ААД не теряет своей актуальности. Одним из наиболее точных методов оценки на сегодняшний день является секвенирование генома микробного сообщества [12]. Идентификация микроорганизмов с применением традиционных микробиологических методов показывает принадлежность исследуемых культур бактерий к 17 родам и 20 видам, а при идентификации методом секвенирования ДНК по фрагменту гена 16S рРНК этих же культур удается установить их принадлежность уже ко всем известным на данный момент родам и видам [13, 14]. Метод секвенирования ДНК по генам 16S рРНК с 2008 г. признан «золотым стандартом» идентификации микроорганизмов, что позволяет его активно использовать [13].

По мнению ряда исследователей, мультипробиотики имеют преимущества перед другими препаратами в связи с широким спектром действия, включающим иммунологический эффект, активацию антиэндоксинного звена защиты, повышение неспецифической резистентности организма, стимуляцию функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта [15, 16].

Одним из пробиотических средств, применяемых для профилактики и лечения ААД у детей, является Бак-Сет® Форте. В состав Бак-Сет® Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности. Результаты исследования

кислотоустойчивости пробиотических штаммов при pH=2 в течение двух часов подтвердили их высокую жизнеспособность. Щадящая технология производства — фильтрация вместо центрифугирования с последующей лиофилизацией позволяет избежать разрушения оболочки бактерий, что повышает их выживаемость и устойчивость в кислой среде.

Преимущества мультипробиотического комплекса в коррекции микробиологических нарушений в педиатрической практике показаны в ряде клинических исследований при остром гастроэнтерите, атопическом дерматите, запорах у детей [17, 18]. У детей с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, изучали эффективность мультипробиотика, добавленного к стандартной схеме антибактериальной терапии (АБТ). Скорость элиминации *H. pylori* была достоверно выше ($p=0,04$) в группе терапии с дополнительным применением мультипробиотика (90 против 69%). У детей, получавших вместе со стандартной терапией мультипробиотик, отмечался более низкий уровень тошноты и рвоты ($p=0,02$), а также диареи ($p=0,039$) в отсутствие серьезных нежелательных явлений [19].

Учитывая вышесказанное, авторы провели исследование, целью которого явилась оценка протективных свойств мультипробиотического препарата в отношении развития желудочно-кишечных расстройств и нарушения микробиоценоза на фоне АБТ у детей старше 3 лет, больных ОРИ.

В задачи исследования входило: определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств, а также изменений в динамике кишечного микробиоценоза (микробиоты) у детей от 3 до 7 лет, больных ОРИ и получающих АБТ, в зависимости от подключения к терапии мультипробиотического препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 67 детей обоего пола в возрасте от 3 до 7 лет, поступивших в стационар детского инфекционного отделения ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» на 1–3-и сут заболевания ОРИ. Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 детей, получавших АБТ и пробиотик Бак-Сет® Форте; в группу сравнения — 32 ребенка, получавших только АБТ. Определяли частоту дефекации, оценивали консистенцию и форму кала по Бристольской шкале в трех точках: в первый день проведения АБТ; в день окончания АБТ (7 ± 2 дня от начала терапии); через 14 дней после окончания АБТ (21 ± 2 дня от начала терапии). При отсутствии стула использовали глицериновые свечи. Сравнимые группы статистически были сходны по полу, характеру вскармливания, заболеванию (ОРИ), назначенному антибиотическому препарату, частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, возрасту и факту использования глицериновой свечи, а также микробиотным характеристикам в точке 1 (табл. 1). Статистический анализ проводили путем попарного сравнения всех 3 временных точек. Образцы кала, собранные в 1, 2 и 3-ю временные точки, были заморожены и исследованы методом секвенирования гена 16S рРНК. Ретроспективно в каждой группе проводили сравнение изменений микробного сообщества по изменению альфа- и бета-разнообразия, произошедшему в результате терапии, изменений относительной представленности бактериальных таксонов и изменений метаболических путей и модулей микробиоты.

Альфа-разнообразие оценивали с помощью индекса Шеннона. Для сравнения образцов, взятых в одной времен-

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Параметр		Основная группа		Группа сравнения	
		n	%	n	%
Всего пациентов		35		32	
Пол	М	14	40	17	53
	Ж	21	60	15	47
Основной диагноз (уровень поражения)	Внебольничная пневмония	31	89	19	59
	Острый тонзиллит	1	3	4	13
	Острый синусит	3	9	9	28
Цефтриаксон		5	14	4	13
Цефотаксим		28	80	28	88
Цефтриаксон + Цефотаксим		2	6	0	0
Родоразрешение самопроизвольное		31	89	29	91
Роды путем кесарева сечения		4	11	3	9
Грудное вскармливание		25	71	26	81
Искусственное вскармливание		4	11	2	6
Смешанное вскармливание		6	17	4	13

ной точке, применяли критерий Манна — Уитни. Для сравнения образцов одной группы, взятых в разных временных точках, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений альфа-разнообразия между двумя группами пациентов применялся метод анализа ковариаций ANCOVA.

Бета-разнообразие определяли с помощью метрики UniFrac. Расстояние рассчитано на прореженных до 5000 ридов образцах. Результаты визуализировали с помощью «метода главных координат» РСoA (Principal Coordinate Analysis). Различия между группами в одной и той же временной точке и различия между разными временными точками для одной и той же группы оценивали с помощью функции adonis в среде R. Для того чтобы выяснить, у какой группы сильнее поменялся состав микробиоты в ходе лечения, для каждого участника определяли степень различия между микробиотомом в трех точках. С помощью критерия Манна — Уитни сравнивали полученные значения между экспериментальной группой и группой сравнения.

Анализ относительной представленности каждого детектированного бактериального таксона и функционального состава (относительной представленности групп генов и путей) проводили с помощью пакета ALDEx2 [20] в среде R. Для каждого исходного образца методом Монте-Карло были случайно сгенерированы 128 образцов из мультиномиального распределения Дирихле с добавлением 1/2 псевдоотсчета (pseudocount). К этим образцам применяли clr-преобразование (centered log-ratio). Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Уэлча. Для образцов из разных временных групп — парный критерий Стьюдента, для сравнения изменений между экспериментальной группой и группой сравнения — ANCOVA. Полученные значения p были усреднены для каждой итерации генерирования. Для контроля общего уровня значимости применяли поправку Бенджамини — Хохберга на множественное сравнение — отдельно на каждом таксономическом уровне. В анализе участвовали только те таксоны, которые были представлены более чем в 15 образцах.

Для сопоставления возраста и оценки по Бристольской шкале использовали критерий Вилкоксона, для всех остальных немикробиотных факторов — критерий Фишера. Порог значимости был установлен на уровне 0,05. Поправка на множественное сравнение была сделана по методу Бенджамини — Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании у 50 пациентов (74,6%) диагностирована внебольничная пневмония, у 5 (7%) — острый тонзиллит, у 12 (18%) — острый синусит. Течение заболевания у всех пациентов имело среднюю степень тяжести. Большинство пациентов — 56 (83,5%) — получали цефотаксим, 9 пациентов (13,4%) — цефтриаксон, у 2 детей в ходе терапии проведена смена антибактериального препарата с цефотаксима на цефтриаксон. Длительность АБТ составила от 5 до 10 дней. Сравнимые группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам до начала терапии (см. табл. 1), а также были статистически проверены на сопоставимость по частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, возрасту и факту использования глицериновой свечи, а также характеристикам микробиоты в точке 1.

Результаты анализа альфа- и бета-разнообразия представлены в таблице 2.

Следует заметить, что на момент включения в исследование основная группа и группа сравнения были сопоставимы по клиническим данным и составу микробиоты.

До начала АБТ ни у одного из наблюдаемых детей кратность стула не превышала 2 р./сут. Перед выпиской из стационара учащение стула (максимально до 5 р./сут) было зафиксировано у 7 пациентов (20%) основной группы и у 20 (62,5%) — группы сравнения. Через 21 ± 2 дня от начала терапии у большинства наблюдаемых пациентов произошла нормализация частоты стула. Только у 9 детей (28%), не получавших терапию пробиотиками, и у 2 детей (5,7%) основной группы сохранялся учащенный стул до 3 р./сут максимум.

За время наблюдения был зафиксирован характер кала от 1-го до 6-го вида (7-й вид не встречался ни в одной группе). Для удобства оценки мы определяли кал с 1-го по 3-й вид как склонность к запорам, 4-й вид считали физиологическим вариантом, 5-й и 6-й вид — тенденцией к диарее. Полученные данные представлены графически на рисунке 1.

В основной группе не было обнаружено статистически значимых изменений кала по Бристольской шкале ($p > 0,05$, парный тест Вилкоксона). В группе сравнения наблюдалось значимое увеличение баллов по Бристольской шкале через

Таблица 2. Результаты анализа альфа- и бета-разнообразия в основной группе и группе сравнения на момент поступления на лечение

Параметр	Метод сравнения	p-value	
		на момент поступления и 7 ± 2 дня от начала терапии	на момент поступления и 21 ± 2 дня от начала терапии
Бета-разнообразие (UniFrac)	PERMANOVA (пакет adonis в R)	0,127	0,22
Альфа-разнообразие	тест Манна — Уитни	0,21	0,5061

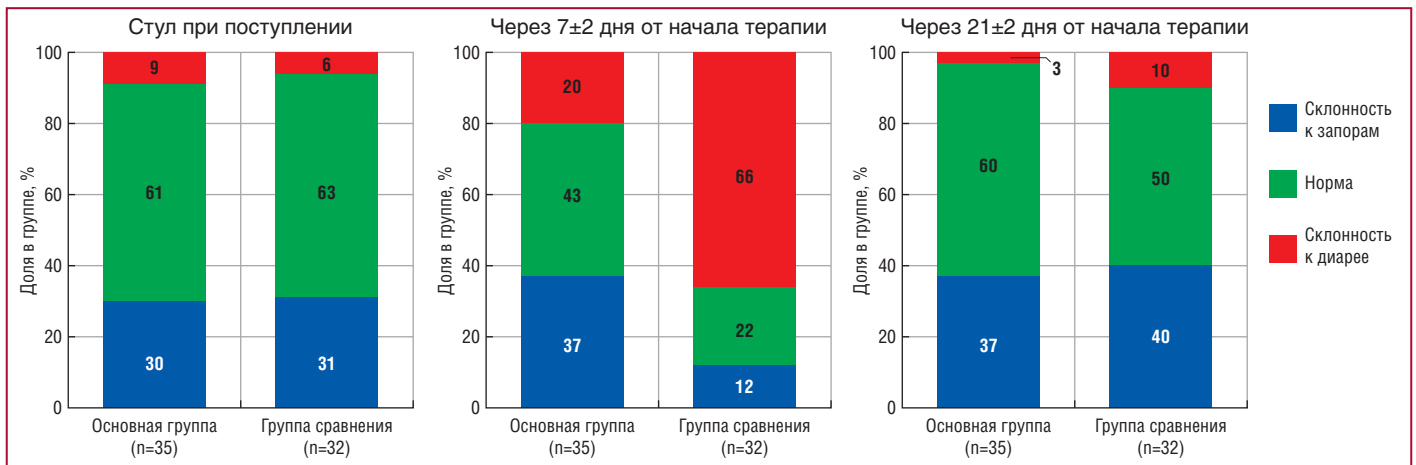


Рис. 1. Динамика характера стула по Бристольской шкале в сравниваемых группах

7±2 дня от начала терапии ($p=0,0127$, парный тест Вилкоксона) и спад к первоначальным значениям к 21±2 дня от начала терапии ($p=0,0127$ при сравнении в точках t_1 и t_2 , $p=0,3040$ при сравнении в точках t_1 и t_3).

Межгрупповое сравнение изменений консистенции кала показало, что повышение балла по Бристольской шкале в основной группе от момента включения в исследование к моменту окончания АБТ значимо меньше, чем в группе сравнения (среднее изменение баллов 1,0909 в основной группе и 0,2083 в группе сравнения, тест Манна – Уитни, $p=0,0193$). Снижение балла к среднему дню 21±2 от начала заболевания также значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p=0,0044$).

Важно отметить, что в процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций на фоне применения мультипробиотического препарата.

Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что на фоне терапии в основной группе, получавшей мультипробиотик, не наблюдалось значимых изменений в консистенции кала, в то время как в группе сравнения в процессе приема антибиотика консистенция кала статистически значимо сместилась в область умеренной диареи.

Полученные результаты позволяют предположить, что прием мультипробиотика Бак-Сет® Форте способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик нового поколения для взрослых и детей **с рождения**

НЕ СОДЕРЖИТ ЛАКТОЗУ

- ▶ Мультивидовый состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- ▶ Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- ▶ Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов



Награда Ее Величества Королевы Великобритании Елизаветы II



БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

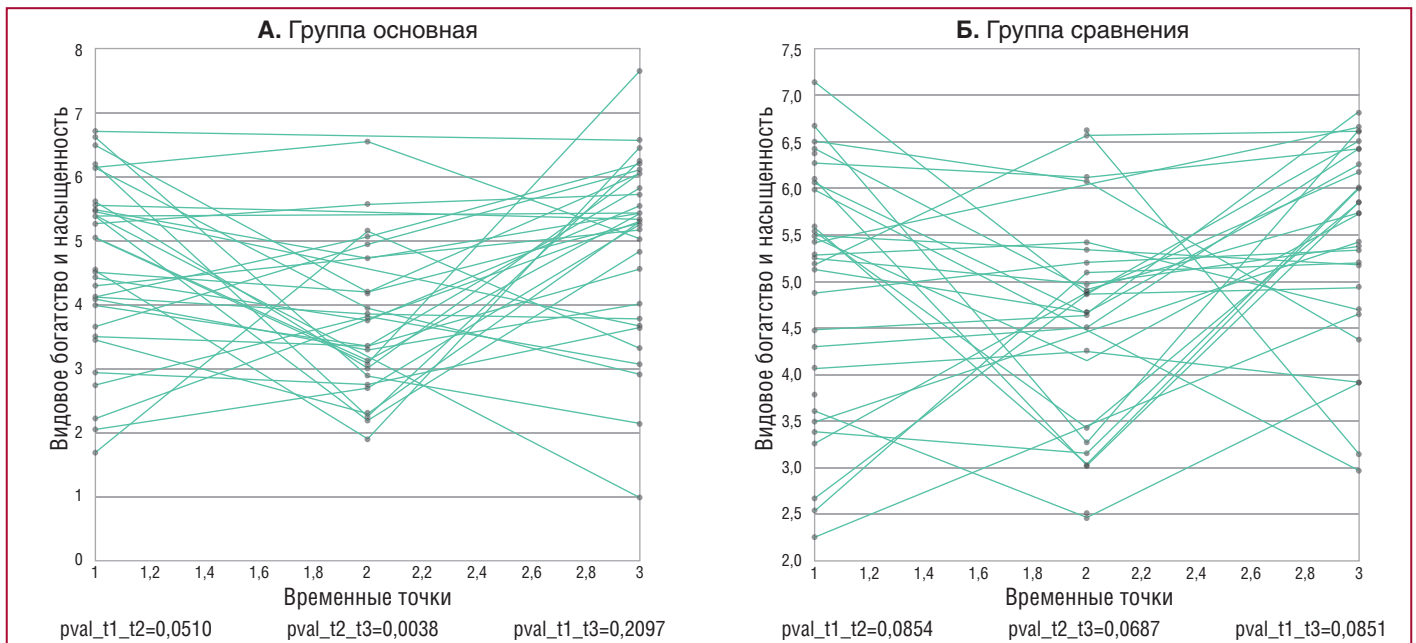


Рис. 2. Изменение альфа-разнообразия в группах в ходе терапии

ИЗМЕНЕНИЕ АЛЬФА-РАЗНООБРАЗИЯ В ХОДЕ ТЕРАПИИ

В основной группе наблюдалось значимое увеличение альфа-разнообразия в период после окончания приема антибиотиков (от точки 2 к точке 3) (парный тест Вилкоксона, $p=0,0039$ в основной группе исследования). Однако эти изменения не отличались значимо от изменений в группе сравнения (ANCOVA, $p=0,1633$). В третьей точке альфа-разнообразие возвращалось к первоначальным значениям ($p=0,2097$). В группе сравнения не было найдено значимых изменений ни в одной из пар точек (рис. 2).

Таким образом, в основной группе, получавшей мультипробиотик с 1-го дня АБТ и еще в течение 14 дней после ее окончания, наблюдалось повышение богатства микробиоты (альфа-разнообразия) в течение периода после окончания антибиотикотерапии с достижением его значений до начала терапии. В группе сравнения таких изменений нами не зафиксировано.

Следует отметить, что степень отклонения альфа-разнообразия у пациентов была в целом небольшой во всех точках в обеих группах.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ В ЦЕЛОМ

Для сравнения динамики изменения состава микробиоты в сравниваемых группах в целом было вычислено бета-разнообразие (мера попарного различия; по метрике weighted UniFrac) между образцами: при поступлении до начала терапии и при выписке (через 7 ± 2 дня от начала терапии); при поступлении до начала терапии и через 21 ± 2 дня от начала терапии (через 14 ± 2 дня после окончания АБТ).

Изменение состава микробиоты приведено на рисунке 3.

При сравнении полученных расстояний для сравниваемых групп с помощью теста Манна — Уитни значимых различий не обнаружено.

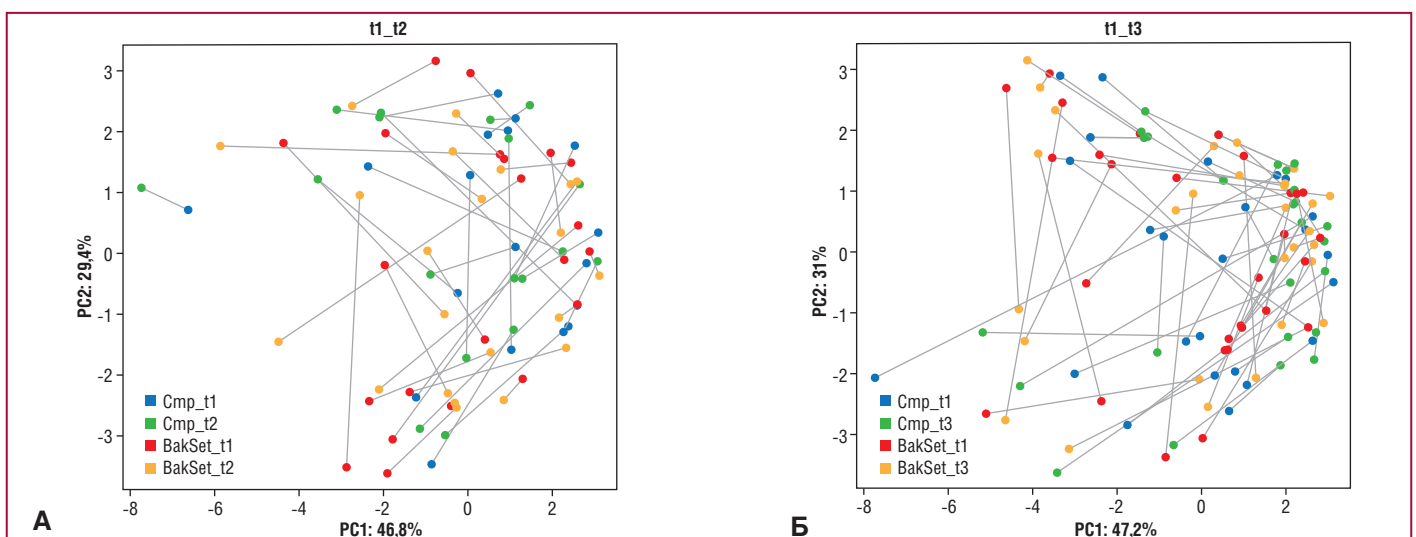


Рис. 3. Динамика состава микробиоты между 3 временными точками по методу главных координат (PCoA) по метрике UniFrac: **А** – при поступлении до начала терапии и при выписке; **Б** – при поступлении до начала терапии и через 21 ± 2 дня от начала терапии. Cmp – показатель в группе сравнения; BakSet – показатель в основной группе

Важно подчеркнуть, что при анализе бета-разнообразия установлено, что ни в одной из сравниваемых групп ни в ходе АБТ, ни в период восстановления не наблюдалось значимых изменений общего состава микробиоты.

Если говорить о представленности родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в микробиоте участников, то в начале исследования их содержание было сопоставимым в трех группах. Доля *Lactobacillus* значимо не изменялась на протяжении всего периода наблюдения. Доля же *Bifidobacterium* на момент окончания АБТ в группе Бак-Сет® Форте была значимо выше, чем в группе сравнения (ANCOVA, $p=0,0356$) и не отличалась от таковой в группе здорового контроля. Это свидетельствует о том, что прием препарата Бак-Сет® Форте не только способствует поддержанию альфа-разнообразия кишечной микробиоты, но и влияет на соотношение видов бактерий, сохраняя нормальное количество бифидобактерий в кишечной микробиоте в ходе антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление мультипробиотика к АБТ протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств, позволяет нивелировать негативное влияние на микробиом. Данный факт установлен клинически и подтвержден с помощью инновационного метода секвенирования гена 16S рРНК образцов кала. Выявленные позитивные факты, а также отсутствие побочных реак-

ций и хорошая переносимость препарата Бак-Сет® Форте позволяют рекомендовать его к широкому применению в педиатрической практике, особенно у детей, получающих АБТ, для эффективной профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта и микробиома.

Литература

1. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике. Роль пре- и пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи. Медицинский совет. 2018;2:194–199. [Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Adverse events associated with antibiotic therapy in pediatric practice. The role of pre-and probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. Medical Council. 2018;2:194–199 (in Russ.).]
2. Yasmin F., Tun H.M., Konya T.B. et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. Front Pediatr. 2017;5:200.
3. Каннер Е.В., Горелов А.В., Крутихина С.Б. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2017;1:226–230. [Kanner E.V., Gorelov A.V., Krutikhina S.B. Antibiotic-associated diarrhea in children: a current view of the problem Medical Council. 2017;1:226–230 (in Russ.).]
4. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. New England journal of medicine. 2002;346(5):334–339.
5. Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M. et al. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2011;52(1):60–64.
6. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2015;12.
7. Ванденплас И. Применение антибиотиков у новорожденных: влияние на желудочно-кишечную микрофлору и отдаленные результаты. Медицинский совет. 2018;17:163–167. [Vandenplas Y. The use of antibiotics in newborns: effects on gastrointestinal microbiome and long-term results. Medical Council. 2018;17:163–167. (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов

Р.К. Тлюстангелова¹, С.В. Долинный¹, профессор Н.Ю. Пшеничная^{2,3}

¹ГБУЗ РА «АРКИБ», Майкоп

²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из главных причин возникновения патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно формирования постинфекционного синдрома раздраженного толстого кишечника (ПИСРК) и сопряженного с ним метаболического синдрома при нарушенном микробиоценозе. В статье проанализировано влияние экзотоксинов кишечной микробиоты на физиологические, а также патофизиологические процессы в макроорганизме, возникающие при ОКИ, оценено значение короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в формировании воспалительного ответа при кишечных инфекциях, их влияние на течение, исход ОКИ, развитие ПИСРК, а также метаболического синдрома. Понимание этих взаимосвязей важно для диагностики, достижения более быстрой и длительной ремиссии ОКИ, прогнозирования и своевременной коррекции дисбиоза в период выздоровления. Приведен обзор научных исследований, опубликованных в течение последних 20 лет отечественными и зарубежными учеными, посвященных метаболическим процессам, играющим в патогенезе ОКИ немаловажную роль. Приводятся данные о патогенезе формирования ПИСРК и метаболического синдрома при нарушении состава микрофлоры кишечника после перенесенных кишечных заболеваний инфекционной природы. Показано значение метаболитов микробиоты кишечника, а именно КЦЖК для физиологического функционирования ЖКТ и организма в целом.

Ключевые слова: микрофлора, дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты, интоксикация, дегидратация, острые кишечные инфекции.

Для цитирования: Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. РМЖ. 2019;10:31–35.

ABSTRACT

The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes

R.K. Tlyustangelova¹, S.V. Dolinnyy¹, N.Yu. Pshenichnaya^{2,3}¹Adygea Republican Clinical Infectious Hospital, Maykop²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow³National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

Acute intestinal infections is one of the major causes of gastrointestinal disorders, i.e., post-infectious irritable bowel syndrome and associated metabolic syndrome in impaired microbiocenosis. The paper analyzes the effect of exometabolites of gut microbiota both on normal and pathological processes in acute intestinal infections. The role of short-chain fatty acids (SCFAs) in the inflammatory response in intestinal infections as well as their effect on the course and outcomes of acute intestinal infections, post-infectious irritable bowel syndrome, and metabolic syndrome are discussed. This is of crucial importance for the diagnosis, more rapid and long-term remission of acute intestinal infections, prediction, and early treatment of dysbiosis during the period of convalescence. The paper reviews recent domestic and foreign studies published over the last 20 years on metabolic processes involved in the pathogenesis of acute intestinal infections. Pathogenesis of post-infectious irritable bowel syndrome and metabolic syndrome in impaired gut microflora after infectious intestinal disorders is addressed. The importance of gut microbiota metabolites (i.e., SCFAs) for normal functioning of gastrointestinal tract and organism in whole is highlighted.

Keywords: microflora, dysbiosis, short-chain fatty acids, intoxication, dehydration, acute intestinal infections.

For citation: Tlyustangelova R.K., Dolinnyy S.V., Pshenichnaya N.Yu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *RMJ*. 2019;10:31–35.

ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают 2-е место по частоте после острых респираторных инфекций. Ежегодно в России официально регистрируется более 500 случаев ОКИ на 100 тыс. взрослого населения [1]. Однако реальная заболеваемость ОКИ в России, по мнению экспертов, в 3–5 раз превышает официально регистрируемую [2]. Это обусловлено значительной долей стертых и легких форм, лечение которых в основном осуществляют в домашних условиях. У большинства больных при ОКИ различной этиологии в разгаре болезни часто возрастают толщина слизистой оболочки толстой кишки и глубина ее кишечных желез, что связано с межжелезистым отеком собственной пластинки вследствие микроциркуляторных расстройств и множественных геморрагий [3]. Токсины шигелл и сальмонелл вызывают трофические изменения в тканях толстой кишки, которые нередко длительно сохраняются. Так, спустя 90–120 дней у 39,1% обследованных реконвалесцентов сальмонеллеза были зарегистрированы признаки остаточного воспаления, а у 13,1% — отмечались признаки затянувшейся репарации слизистой оболочки толстого кишечника в виде усиленной макрофагальной реакции и изменения линейных параметров слизистой оболочки кишки [4]. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, а также ранней коррекции дисбиоза в начальном периоде выздоровления после перенесенных ОКИ позволит улучшить качество жизни пациентов, достичь ранней и длительной ремиссии. Продолжение исследований в указанном направлении поможет улучшить понимание патогенеза гастроэнтерологической патологии и ее профилактики.

Несмотря на широкую распространенность ОКИ, многие аспекты их патогенеза у взрослых изучены крайне недостаточно. В частности, лишь единичные исследования посвящены постинфекционному синдрому раздраженного толстого кишечника (ПИСРК) и метаболическому синдрому при нарушенном микробиоценозе. Между тем на развитие ПИСРК оказывает влияние не только микробиота кишечника, но и непосредственно продукты ее метаболит-

ма, и в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), необходимые для выполнения всех функций толстого кишечника и поддержания физиологических процессов в организме.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЦЖК

КЦЖК являются одним из продуктов расщепления ферментами микробов белков, жиров и углеводов. Они вырабатываются преимущественно анаэробными микробами, и их можно и нужно рассматривать как биохимические маркеры изменений микроэкологии кишечника. Основными КЦЖК являются пропионовая, уксусная, изомасляная, масляная и изовалериановая [5]. Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, а ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию уже разветвленных кислот — изовалериановой, изомасляной. Их определение позволяет проводить скрининговую оценку состояния и деятельности микрофлоры и назначать лечебную коррекцию с использованием пробиотиков и других биологических препаратов [6]. Синтез КЦЖК — один из главных факторов колонизационной устойчивости, обеспечивающий постоянство состава микрофлоры кишечника. Увеличение количества КЦЖК сопровождается понижением осмотического давления в просвете толстого кишечника в результате ферментации полисахаридов [7]. Образование конкретного типа КЦЖК зависит от того, ферментами каких бактерий будет осуществляться расщепление субстрата, и это дает возможность оценить функциональную активность определенных представителей кишечной микробиоты. Так, если рассматривать анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии и непатогенные виды клостридий, то им принадлежит основная роль в продукции бутирата. А бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* являются основными в продукции ацетата [8].

КЦЖК — это главный источник ацетилкоэнзима А, а также дыхательного субстрата для колоноцитов слизистой кишечника. КЦЖК участвуют в пролиферации клеток слизистой, в секреции слизи и усилении кровотока в слизистой. Механизм, с помощью которого КЦЖК реализуют свое влияние на пролиферацию клеток, до настоящего времени еще не изучен. Возможно, таким механизмом является влияние их на кровоток в слизистой [9]. КЦЖК поддерживают слабокислую среду. Это позволяет бутиратпродуцирующим грамположительным бактериям конкурировать с грамотрицательными и тем самым сохранять равновесие в микробиоте кишечника. При нормальном уровне содержания КЦЖК замедляется развитие и увеличение количества патогенных энтеробактерий, а они преимущественно питаются белковыми компонентами. Это создает благоприятные условия для подавления процессов гниения и снижает образование аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, а также ароматических аминов. Снижение содержания КЦЖК способствует увеличению числа грамотрицательных микробов и, соответственно, содержания липополисахаридов [10]. Самая высокая концентрация в просвете толстой кишки приходится на ацетат (60%), в меньшей степени на пропионат (25%) и бутират (15%) [11]. Сейчас достаточно хорошо изучен противовоспалительный эффект масляной кислоты, осуществляемый преимущественно за счет уменьшения активности гистоновой ацетилазы и подавления активации связанного с ней ядерного фактора (NF-κB) клеток толстой кишки. Бутират ингибирует активность фактора NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, отвечает за продукцию цитокинов. В результате происходит уменьшение выработки провоспалительных цитокинов, снижается пролиферация и активность Т-клеток [12]. Бутират продуцируют в основном представители грамположительной группы *Firmicutes*, например *E. rectale*, *Roseburia spp.* и *F. prausnitzii* [10, 13].

Исследования, проведенные Н. Sokol et al., показали, что *F. prausnitzii* имеют способность ингибировать воспаление в сигнальных системах, а продуцируемый ими бутират блокирует активацию транскрипционного фактора NF-κB [14]. В некоторых исследованиях доказано достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов при повышении потребления пищевых волокон или препаратов, содержащих КЦЖК [14, 15]. Пропионат и бутират активируют кишечный глюконеогенез через нервную цепь «кишечник — мозг» и способствуют метаболическому контролю веса тела и содержания глюкозы [16].

Основная часть (95%) КЦЖК, выделяемых в толстой кишке, подвергается обратному всасыванию. Всасывание КЦЖК осуществляется при помощи активных транспортных систем клеток кишечника [17]. Помимо этого, КЦЖК способствуют всасыванию кальция и магния. На сегодняшний день доказано, что именно масляной кислоте принадлежит основная роль в энергообеспечении колоноцитов, необходимом для улучшения метаболизма, нормального развития клетки и выполнения защитной роли в предотвращении заболеваний толстого кишечника. Показано, что КЦЖК являются также регуляторами апоптоза и обладают антиканцерогенным эффектом. Поступившие в колоноцит уксусная и пропионовая кислоты на уровне толстой кишки участвуют в регуляции ее кровотока, улучшая кровоснабжение в слизистой оболочке, и тем самым проявляют антиишемический эффект. Печень задерживает около половины КЦЖК, поступивших через колоноцит, а еще

одну четверть элиминируют периферические ткани. В периферических тканях большая часть ацетата и пропионата используется для синтеза глюкозы и лишь небольшая часть (не более 10%) идет на энергообеспечение [17].

Недавно опубликованные данные М.С. Kim et al. (2017) подтверждают значительную роль метаболитов симбионтной микрофлоры, в т. ч. КЦЖК, в формировании гуморального ответа; они оказывают прямое и косвенное иммуномодулирующее действие на В-лимфоциты не только на местном, но и на системном уровне и, следовательно, усиливают антителообразование [18]. Оказалось, что КЦЖК через воздействие на коэнзим А также могут повышать активность Т-клеток [19]. Как известно, апополипротеин-1 (ApoA-1) является основным белковым компонентом липопротеидов высокой плотности и удаляет избыток холестерина в кровеносных сосудах. J.Z. Taayeb et al. (2018) установили, что ApoA-1 значительно снижается при терапии амоксицилином в связи с развитием кишечного дисбиоза и, соответственно, изменением состава и структуры КЦЖК [20]. Тогда же Н. Yu et al. (2018) пришли к выводу, что нарушения количественного и качественного состава КЦЖК в кишечнике могут способствовать накоплению липидов, модулируют экспрессию ферментов метаболизма [21].

Взаимосвязь нарушений микробиоценоза и патологии ЖКТ

Результаты многочисленных зарубежных исследований, проведенных с 1994 по 2003 г., свидетельствуют о наличии связи ПИСРК с перенесенным гастроэнтеритом [22]. У пациентов, перенесших острый гастроэнтерит, наблюдавшихся в периоды от 3 мес. до 6 лет, ПИСРК развивался в 7–31% случаев [23]. По данным И.Н. Ручкиной и А.И. Парфенова (2006), маркеры ОКИ обнаруживаются у 71,1% взрослых с ПИСРК. Доказано, что ОКИ являются существенным фактором развития ПИСРК, поскольку у многих детей (5–20%) после перенесенных ОКИ наблюдается клиническая картина функционального расстройства кишечника.

У больных с ПИСРК определяются дисбиотические нарушения, что способствует формированию воспалительного процесса с изменением нескольких функций толстой кишки: пищеварительной, моторной и всасывательной. А моторные нарушения кишечника способствуют прогрессированию изменений качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, что приводит к метаболическим нарушениям [24].

Исследователи продолжают поиск новых методов диагностики для более полной оценки состава кишечной микрофлоры на фоне инфекционной и соматической патологии ЖКТ. Так, одним из перспективных направлений является изучение микробиоценологии кишечника методом газожидкостной хроматографии, основанном на определении метаболической активности микрофлоры по составу КЦЖК и определении анаэробного индекса. Определение спектра КЦЖК в копрофильтрах у детей с кишечными инфекциями позволяет выявить нарушения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры кишечника.

Уровень КЦЖК зависит от этиологической природы ОКИ (вирусная, бактериальная), а также от уровня поражения ЖКТ [25]. Изучение КЦЖК проводилось в работе В.Ф. Баликина и соавт. (2009) при различной степени тяжести заболевания, при различной этиологии ОКИ, а также

в период выздоровления. Полученные результаты показали повышение концентрации уровня КЦЖК у пациентов в сравнении со здоровыми лицами, что отражает гиперколонизацию кишечника анаэробами, включая и условно-патогенную флору. Достоверное увеличение концентрации КЦЖК у пациентов с умеренно выраженной интоксикацией в сравнении с уровнем концентрации КЦЖК у пациентов с легкой степенью интоксикации отражает токсическое действие КЦЖК на системном уровне [26]. Сравнение уровня содержания КЦЖК у пациентов с ОКИ и симптомами обезвоживания выявило достоверное увеличение пропионовой, уксусной и масляной кислот, а у больных без признаков обезвоживания — увеличение только пропионовой и уксусной кислот в сравнении с их концентрацией у доноров [26], что позволяет в будущем учесть эти изменения при назначении патогенетической терапии.

Дисбаланс качественного состава микрофлоры усугубляется также и в результате дисфункции эпителия, повреждения муцинового слоя, повышения моторики и необоснованной терапии антибиотиками. Оптимальная пробиотическая терапия изменений микробиоценоза необходима при всех кишечных инфекциях независимо от этиологии [27].

Накопленные научные данные о влиянии экзометаболитов кишечной микрофлоры на здоровье человека позволили разработать критерии выбора оптимальной пробиотической терапии кишечных инфекций в острой стадии

и в период реконвалесценции, способствующей снижению активности патогенных микроорганизмов и их токсинов и более эффективному исходу заболевания у данной группы больных. Благодаря достижениям современной науки пробиотики заняли свое место в лечении ПИСКР в комбинации со средствами, оказывающими благотворное влияние на тонус кишечной трубки. КЦЖК, являющиеся экзометаболитами микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, служат источником питания и энергии кишечного эпителия и усиливают моторную функцию кишечника, сокращение гладкой мускулатуры, препятствуют прикреплению чужеродных бактерий, конкурируют за пищевые ресурсы, участвуют в контроле ферментобразования, влияют на кальциевые каналы в толстой кишке. Таким образом, все перечисленные свойства пробиотиков могут быть чрезвычайно полезными для профилактики постинфекционного расстройства кишечника [28]. На современном этапе развития биотической терапии предполагается все более широкое применение нового класса биотических препаратов — метабиотиков, важнейшей составляющей которых являются клеточные компоненты, метаболиты, сигнальные молекулы пробиотических культур, способные оказывать известный заданный эффект на организм человека и оптимизировать для организма-хозяина специфические физиологические функции, обусловленные деятельностью его индигенной микрофлоры [29].

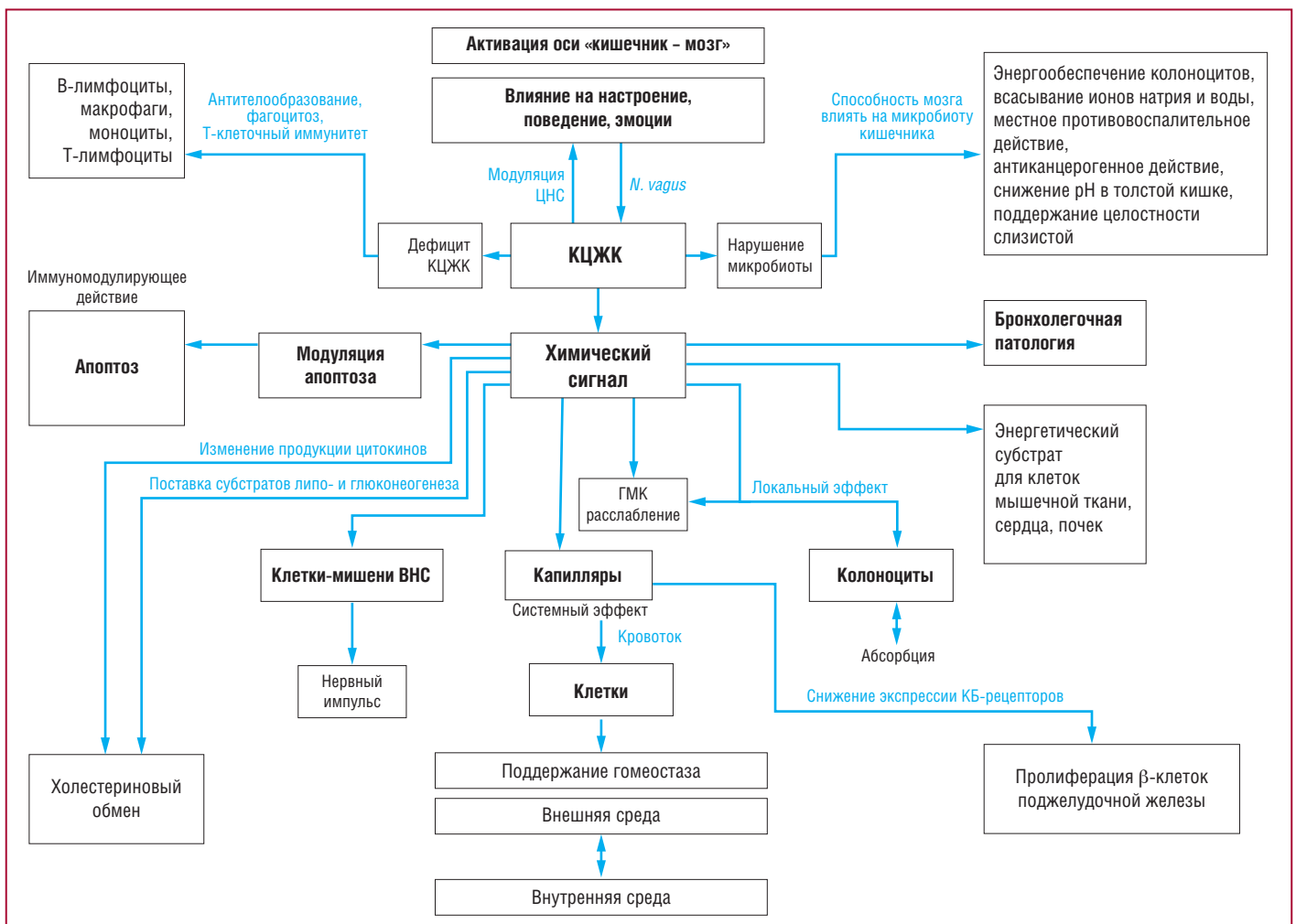


Рис. 1. Звенья патогенетического влияния КЦЖК на функциональные системы организма

Влияние симбионтной микрофлоры на моторную активность кишечника можно объяснить несколькими механизмами:

- 1) КЦЖК, являясь субстратом для микрофлоры кишечника, увеличивают ее биомассу; участвуют в микробном метаболизме желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки, вызывают стимуляцию кишечного транзита;
- 2) КЦЖК снижают pH и повышают осмотическое давление в просвете кишечника, выделение газа, усиливают транзит;
- 3) увеличение содержания некоторых КЦЖК может стимулировать мышечную стенку, активизируя образование холецистокинина;
- 4) КЦЖК снижают порог ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию [30].

Функции КЦЖК

Таким образом, можно выделить следующие основные функции КЦЖК [31]: активация фагоцитоза, образование нейромедиаторов, антибактериальный и антидиарейный эффект, регулирование моторной активности кишечника, модуляция местного иммунитета, поставка субстратов липогенеза, регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия, нейтрализация пищевых канцерогенов, энергообеспечение эпителия и поддержание ионного обмена.

Описанные звенья патогенетического влияния КЦЖК на функциональную активность ЖКТ, центральную нервную систему, бронхолегочную систему, иммунную систему представлены на рисунке 1.

Дисбиоз кишечника после перенесенных кишечных инфекций, а также индукция его антибиотикотерапией являются причиной формирования и обострений ПИСКРК, в основе которых лежит двигательная дисфункция. Моторную дисфункцию при данных формах патологии связывают с дефицитом КЦЖК, которые являются продуктом метаболизма молочнокислых бактерий в кишечнике [32].

В результате образуется замкнутый круг: нарушение физиологического состава микрофлоры кишечника, эндотоксемия — усиление деконъюгации связанных желчных кислот — уменьшение синтеза этих кислот в гепатоцитах — нарушение холестерина метаболизма — нарушение структуры печени (жировая дистрофия, фиброз) — снижение синтеза желчных кислот и поступления их в кишечник — усиление имеющихся изменений индигенной микрофлоры — нарушение моторики [33]. Такая взаимосвязь перечисленных заболеваний с нарушениями микробиоценоза свидетельствует об общности механизмов патогенеза их возникновения. Карнейро де Мура в 2001 г. выдвинул теорию о нарушении микробного пейзажа в толстом кишечнике как одном из ключевых моментов, необходимых для возникновения нарушений в метаболизме липидов [34]. Доказано, что КЦЖК принимают участие в обмене липидов.

Экзометаболиты бифидо- и лактобактерий, в первую очередь КЦЖК, лактат, водород и др., подавляют размножение многих бактерий. Они могут подавлять рост дизентерийных шигелл, сальмонелл, многих грибов. Вследствие перенесенной кишечной инфекции изменяется количественный и качественный состав данных экзометаболитов микрофлоры толстого кишечника, о чем можно судить по их концентрации в кале [35, 36]. Несмотря на различное

соотношение КЦЖК при измерении их в кале, их пропорция всегда стабильна: пропионат:ацетат:бутират 20:60:20 [37]. Следовательно, одна из важных функций микрофлоры кишечника состоит в синтезе необходимого количества указанных органических соединений.

Анализ абсолютных и относительных показателей содержания жирных кислот в кале в совокупности с копрологическим анализом (физические параметры, степень гидролиза поступающих в толстую кишку нутриентов, желчеотделение, всасывательная способность слизистых, скорость транзита и др.) дают обширную информацию о состоянии пищеварительной системы и ее нарушениях [38]. Между тем значение анаэробных микробов и их метаболитов в патологическом процессе, в оценке тяжести и длительности течения острых кишечных инфекций остается недостаточно изученным.

В настоящее время проведены научные исследования, в которых показано, что многие сигнальные функции, биохимические и поведенческие реакции в организме человека прямо или косвенно связаны с активностью представителей микробиоты и их метаболитов. Последние исследования взаимных влияний кишечника, кишечной микробиоты и мозга привели к появлению понятия «кишечно-мозговая ось». Одним из механизмов влияния микробиоты на ось «кишечник — мозг» являются именно низкомолекулярные метаболиты кишечных бактерий. Это те самые КЦЖК, способные стимулировать симпатическую нервную систему и высвобождение серотонина в слизистых оболочках, оказывать влияние на память и процессы обучения [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, убедительно показано, что КЦЖК оказывают широкое мультифакторное влияние на многие физиологические и патофизиологические процессы в организме. Нормальный метаболизм КЦЖК можно рассматривать как одно из главных условий сохранения гомеостаза макроорганизма в целом. КЦЖК могут играть значительную роль в развитии ПИСКРК, дисбиоза кишечника, метаболического синдрома, хронических патологий ЖКК, а также оказывать влияние на нервную систему. Еще много патогенетических аспектов предстоит изучить для подтверждения взаимосвязей между ОКИ, ПИСКРК, дисбиозом кишечника, метаболическим синдромом, но нет сомнения в том, что необходим персонализированный подход к терапии пациента, страдающего той или иной патологией. Многие заболевания имеют общие механизмы развития, и их лечение должно быть направлено не просто на купирование симптомов, но и на устранение триггерных факторов, блокирование основных звеньев патогенеза. Так, терапия, направленная на поддержание микробиоты человека в острый период, а также на восстановление кишечной эндозоологии в период реконвалесценции, будет способствовать снижению риска развития ПИСКРК (что клинически проявляется уменьшением болевого синдрома, нарушений моторики кишечника, нарушений стула, проявлений кишечной диспепсии), а также уменьшению проявлений метаболического синдрома. Все эти эффекты неразрывно связаны с количеством и разнообразием КЦЖК в организме.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна — Барр

Д.м.н. Ж.Б. Понежева¹, А.А. Гришаева^{1,2}, Т.И. Попова²

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Важность изучения проблемы Эпштейна — Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней и дифференциальной диагностики, особенностями клинического течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и эффективной этиотропной терапии. Разнообразие клинических форм ЭБВИ, высокий риск осложнений, формирование иммунодефицитов различной степени выраженности определяют значение своевременной диагностики и адекватной тактики ведения пациентов, исход заболевания. Необходимо детальное и углубленное изучение иммунопатогенеза ЭБВИ для определения критериев прогноза течения заболевания, выявления иммунологических нарушений и иммуногенетических факторов предрасположенности к ЭБВИ-ассоциированным осложнениям, оптимизации терапии.

Лечение больных с любой формой ЭБВИ должно быть комплексным с учетом клинических проявлений, тяжести течения, периода болезни, что на практике бывает крайне трудно реализовать. Залог успешного лечения — своевременная диагностика, правильный и строго индивидуальный подход к этиотропной и патогенетической терапии с последующим персонализированным ведением конкретного больного. В статье приведены современные представления об особенностях иммунопатогенеза, диагностики и терапии ЭБВИ в зависимости от фазы заболевания и клинических форм. Представлены клинические примеры острой и хронической ЭБВИ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна — Барр, хроническая Эпштейна — Барр вирусная инфекция, клинические формы, дифференциальная диагностика, этиотропная терапия, патогенетическая терапия, осложнения, клинические примеры.

Для цитирования: Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна — Барр. РМЖ. 2019;10:36–41.

ABSTRACT

Clinical variants of Epstein — Barr virus infection

Zh.B. Ponezheva¹, A.A. Grishaeva^{1,2}, T.I. Popova²

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The importance of Epstein — Barr virus (EBV) infection is accounted for by its high occurrence, specific tropism to immune cells, difficulties in early and differential diagnosis, specificities of the clinical course, and the lack of specific preventive measures and effective etiological treatment.

Considering the diversity of clinical variants of EBV infection, high risk of complications, and the development of immunodeficiency of various severity (these factors are responsible for the outcomes), early diagnosis and adequate management strategy are of great importance. Detailed and careful study of EBV immunopathogenesis is required to determine prognostic criteria, to reveal immunological abnormalities and immunogenetic factors of the predisposition to EBV-associated complications, and to optimize the treatment.

Treatment for any EBV variant should be complex and consider clinical manifestations, disease severity and stage. However, it could be difficult to implement these principles in practice. Early diagnosis, correct and individual (and then personalized) etiological and pathogenic treatment approaches are the key to successfully treating EBV infection. This paper addresses current views on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment for EBV infection depending on its stage and clinical variants. Clinical examples of acute and chronic EBV infections are discussed.

Keywords: Epstein — Barr virus, chronic Epstein — Barr virus infection, clinical variants, differential diagnosis, etiological treatment, pathogenic treatment, complications, clinical examples.

For citation: Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein — Barr virus infection. RMJ. 2019;10:36–41.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями, которые достаточно широко распространены в человеческой популяции. Сложная по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами структура генома вирусов семейства герпеса обуславливает основные различия в их репликативном цикле. Гены, кодирующие структурные белки, составляют у герпесвирусов всего лишь 15%

ДНК, большую же часть генома составляют участки, ответственные за синтез регуляторных протеинов и ферментов, и именно эта особенность позволяет им реализовывать совершенно уникальную программу, включающую возможность латентного, персистентного и реактивированного состояния в инфицированном организме [1].

Особое место среди герпесвирусов занимает Эпштейна — Барр вирус (ЭБВ), которым инфицировано 95% населения и, как и все герпесвирусы, он способен поражать

практически все органы и системы организма, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции, склонные к реактивации в условиях иммуносупрессии. Активная пролиферация вируса во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм в целом. Доказана ключевая роль ЭБВ в развитии таких заболеваний, как острый, хронический мононуклеоз, интерстициальный пневмонит, миокардит, гепатит, опухоли лимфоидной и эпителиальной тканей, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лейкоплакия языка и посттрансплантационные лимфопролиферативные осложнения.

Проявления ЭБВИ

Наиболее известным и изученным проявлением Эпштейна — Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) является инфекционный мононуклеоз (ИМ). В настоящее время неясны иммунопатологические основы индивидуальных различий течения ИМ и его исходов. Клинические проявления, диагностика и лечение ИМ представлены в таблице 1.

Метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний с участием 339 больных показал отсутствие эффекта от ацикловира у больных ИМ ЭБВ этиологии [5].

ЭБВ обладает множественными механизмами иммуносупрессии и ускользания от иммунного ответа в организме человека, что может приводить к формированию хронической ЭБВИ (ХЭБВИ) [6], в ходе которой иммунологические нарушения усугубляются, подавляется про-

дукция интерферонов, блокируются механизмы апоптоза, что формирует вторичный иммунодефицит, способствующий развитию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц.

Клинические формы ХЭБВИ представлены в таблице 2.

Накоплено немало данных об этиологической роли ЭБВ в формировании синдрома хронической усталости, развитии системных васкулитов, специфического колита, имеются данные о триггерной роли ЭБВ в развитии рассеянного склероза и системной красной волчанки [15, 16].

Описаны такие кожные проявления ХЭБВИ, как гиперчувствительность к укусам комаров и световая оспа (Hydroa vacciniforme, HV) (см. табл. 2). Световая оспа — заболевание, характеризующееся развитием поэтапной полиморфной некротической сыпи на участках кожи, подверженных солнечному облучению. Заболевание зачастую носит семейный характер, однако у ряда пациентов при гистохимическом анализе поражений кожи имеет место инфльтрация Т-клетками, экспрессирующими малую РНК, кодируемую ЭБВ. Совпадение наличия ХЭБВИ и световой оспы (HV) может перерасти в развитие злокачественной лимфомы, которая была включена в классификацию ВОЗ 2008 г. как HV-подобная лимфома [14].

Активная ЭБВИ (см. табл. 2) может служить триггером для развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [17] — аутоиммунного гематологического заболевания, в основе которого лежит тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. Характерными признаками данного заболевания являются множественные, полиморфные кровоизлияния в кожный покров и сли-

Таблица 1. Клиника, диагностика и лечение ИМ ЭБВ-этиологии

Симптомы	Диагностика	Лечение
<p>Острый тонзиллит, полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субклинический гепатит (характеризующийся умеренным повышением уровней печеночных трансаминаз), пятнисто-папулезная сыпь после приема препаратов пенициллинового ряда.</p> <p><i>Осложнения:</i> частые (>1%): обструкция дыхательных путей из-за воспаления ротоглотки, менингоэнцефалит, гемолитическая анемия, стрептококковый фарингит, тромбоцитопения; редкие (<1%): конъюнктивит, гемофагоцитарный синдром, миокардит, нейтропения, панкреатит, перикардит, пневмонит, разрыв селезенки [2]</p>	<p>В общем анализе крови типично обнаружение лимфоцитоза (не менее 50% лимфоцитов) и наличие атипичных мононуклеаров (не менее 10 %) [2]. Последовательное образование вирусспецифических антител классов IgM и IgG к белкам ЭБВ: капсидному антигену (VCA), раннему антигену (EA), ядерному антигену (EBNA). Обнаружение вирусной ДНК в крови методом ПЦР. Выделение вируса в большом количестве в первые 4–6 нед. после инфицирования [3, 4], которое снижается по мере выздоровления</p>	<p><i>Симптоматическая терапия:</i> нестероидные противовоспалительные препараты при лихорадке; антибактериальные препараты с возможным добавлением местных анестетиков для полоскания горла [2]. Антибактериальная терапия у пациентов с ИМ целесообразна только при наличии вторичных антибактериальных осложнений (острый гнойный тонзиллит, пневмония и т. п.). Недопустимо назначение антибиотиков пенициллинового ряда (возможно развитие экзантемы). При ИМ назначение ацикловира [5] и антигистаминных препаратов нецелесообразно</p>

Таблица 2. Формы и клинические проявления ХЭБВИ

Форма	Клинические проявления	Осложнения
Активная	<p>Мононуклеозоподобный синдром. Колит [7]. Системные васкулиты, кожно-некротический васкулит [8], васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [9], гранулематоз с полиангиитом [10], пурпура Шенлейн — Геноха [11]. Поражение нервной системы: острый энцефалит, острая мозжечковая атаксия, острый диссеминированный энцефаломиелит, миелит и менингит [12]. Гепатит [13]. Волосатая лейкоплакия. Гиперчувствительность к укусам комаров. Световая оспа [14]</p>	<p>Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром). Полиорганная недостаточность. Язва, перфорация желудочно-кишечного тракта. Аневризмы коронарной артерии. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз</p>
Латентная	<p>Лимфопролиферативные заболевания: лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная и неходжкинские лимфомы. Назофарингеальная карцинома. Синдром хронической усталости</p>	

зистые оболочки, а также кровотечения различной локализации (нос, десны и др.).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — одно из наиболее опасных, жизнеугрожающих осложнений ЭБВИ, основными симптомами которого являются: лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, геморрагический и отечный синдромы, желтуха, экзантема, гепатоспленомегалия, симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, угнетение сознания, судороги, менингеальные знаки) [18]. Развитие ГЛГ сопряжено с расстройством иммунной регуляции в результате бесконтрольной активации и пролиферации макрофагов и Т-клеток, что проявляется избыточной продукцией цитокинов, воспалением и повреждением тканей. Выделяют первичный ГЛГ, характеризующийся наличием семейного анамнеза и определенного генетического дефекта, и вторичный ГЛГ, ассоциированный с инфекцией, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, а также иммунодефицитным состоянием [19].

Доказана ключевая роль ЭБВ в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Одной из ключевых лимфом, ассоциированных с ВЭБ, считается лимфома Беркитта [20]. Клиническими проявлениями лимфом служат увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, цитопения, лихорадка. Считается, что наличие латентной ЭБВИ в эпителии носоглотки является ранней стадией патогенеза недифференцированной назофарингеальной карциномы [21].

КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭБВИ

Диагностика ЭБВИ сложна и не всегда возможна в рутинной практике клинициста. Критериями диагностики ИМ ЭБВ-этиологии являются клинико-лабораторные данные (см. табл. 1). При этом оценка результатов серологического обследования имеет некоторые особенности. Так, не всегда первоначальная продукция IgM к VCA предшествует выработке антител класса IgG к VCA, возможно одновременное появление или полное отсутствие их выработки при иммуносупрессии у пациента с ЭБВИ. Может наблюдаться длительная (более 3–4 мес.) персистенция IgM к VCA (паст-инфекция). Наличие IgG к ранним антигенам (EA) не всегда свидетельствует о ранней стадии инфекции, они могут выявляться у 70% больных острым ИМ и у большинства здоровых доноров, а также при реактивации ЭБВИ [22, 23].

Методом ПЦР определяют ДНК ЭБВ в крови или другом биологическом материале (слюна, мазки из ротоглотки), а при необходимости и в биоптатах печени, лимфоузлов, слизистой кишечника и т. д.), но качественный анализ не позволяет в клинической практике отличить здоровое носительство от активной репликации вируса. В связи с этим некоторые исследователи указывают на необходимость использования количественного варианта ПЦР [3, 22, 23], при этом определение в пробе 10 копий ДНК ЭБВ (1000 ГЭ/мл в 1 мл образца) характеризуется как здоровое носительство, а выявление 100 и более копий (10000 ГЭ/мл в 1 мл образца) указывает на активную фазу ЭБВИ.

Критериями диагностики ХЭБВИ являются признаки инфицирования более 6 мес.: лихорадка, лимфаденопатия и спленомегалия (мононуклеозоподобный синдром), выраженное повышение титров антител к антигену вирусного капсида ЭБВ ($VCA \geq 1:5120$) или ранним антигенам (EA $\geq 1:640$), обнаружение ДНК ЭБВ в крови, ДНК, мРНК или белков вируса в пораженных тканях в отсутствие дру-

гой причины иммуносупрессии [23, 24]. Важно помнить о возможном отсутствии IgM при нарастании титров IgG к вирусным белкам.

Дополнительную информацию о течении инфекции можно получить с помощью иммуноблота. Иммуноблоттинг — это высокоспецифичный и высокочувствительный референтный метод, с помощью которого определяют широкий спектр вирусспецифических белков (p125, p65, p42, p41, p40, p33, p22), характеризующих определенную фазу заболевания. Так, выявление белка VCA 125 указывает на раннюю фазу инфекции; о поздней фазе течения инфекции свидетельствует обнаружение VCA 22, который выявляется одиночно или совместно с EBNA 1 (p-79), он длительно присутствует у перенесших заболевание и убедительно свидетельствует о перенесенной инфекции. Отмечается частое присутствие IgM p-45 и IgM p-79 при активном процессе [3]. Но, к сожалению, эти методы не совсем доступны в амбулаторной практике.

Таким образом, для постановки диагноза ЭБВИ, особенно ХЭБВИ, помимо проведения общеклинического обследования, необходимы серологические исследования специфических противовирусных антител, количественное определение ДНК вируса в различном биологическом материале и определение индекса авидности в динамике.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭБВИ

Лечение любой формы ЭБВИ, а особенно ХЭБВИ, составляет большую проблему для современной медицины. До настоящего времени нет четких критериев, позволяющих прогнозировать исход первичного инфицирования ЭБВ, также нет патогенетически обоснованной схемы лечения больных ЭБВИ, а данные отечественных исследователей об эффективности терапии не имеют достаточной доказательной базы и все указания носят рекомендательный характер [1, 24–26].

Ведущее место среди этиотропных препаратов в терапии герпесвирусных инфекций занимают ациклические аналоги гуанозина (уровень доказательности А), препараты интерферона и иммуноглобулинов, которые являются важной дополнительной составляющей лечения (уровень доказательности В). Чувствительность различных герпесвирусов к ацикловиру можно расположить в порядке убывания следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, ВГ-3 > ЭБВ, ЦМВ-5 > ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8.

Доказательная база свидетельствует, что ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами (ВПГ-1, 2, ВГ-3), имеет ограниченную эффективность при ЭБВИ и назначается только в случаях тяжелого ИМ с высокой вирусной нагрузкой. Однако он практически неэффективен при инфекциях, вызванных ВГЧ-6, 7, 8. Различная чувствительность к ацикловиру обусловлена разным содержанием вирусной тимидинкиназы у герпесвирусов. В отличие от ацикловира, к валацикловиру чувствительны все вирусы герпеса и наиболее высокая чувствительность — у альфа-подсемейства [26].

Лечение больных ИМ проводят в амбулаторных условиях, госпитализируют лиц с длительной лихорадкой, выраженным синдромом интоксикации, тяжелым тонзиллитом, гепатитом, желтухой, анемией, обструкцией дыхательных путей и при развитии осложнений [24, 26]. Базисная терапия ИМ (см. табл. 1) включает охранительный режим, симптоматическую терапию: адекватную регидратацию (обильное

питье), полоскание горла антисептиками и по необходимости жаропонижающие средства. Применение антибиотиков необходимо только в случаях наложения бактериальной инфекции с явлениями лакунарной или некротической ангины, при этом препаратами выбора будут цефалоспорины 2–3-го поколения, макролиды, карбапенемы [1, 26].

Противовирусные препараты неэффективны при латентном течении ХЭБВИ [25, 26], т. к. они ингибируют ДНК-полимеразу и репликацию литической фазы вируса в инфицированных клетках, которые экспрессируют вирусную ДНК-полимеразу. При ХЭБВИ в инфицированных клетках вирус находится в латентной фазе, экспрессируя латентные белки, для синтеза которых не требуется ДНК-полимераза [2, 23, 27].

По поводу назначения глюкокортикостероидов (ГКС) мнения также расходятся. Они рекомендуются больным с тяжелым течением ИМ, обструкцией дыхательных путей, неврологическими гематологическими осложнениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) [27, 28]. При латентной ЭБВИ ГКС приводят к реактивации инфекции с литической репликацией ЭБВ через индуцирование раннего гена BZLF1 и литического трансактивирующего белка ZEBRA. Интересными представляются исследования по применению моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой [26]. Иммуносупрессивные препараты дают кратковременный положительный эффект в виде уменьшения симптомов ХЭБВИ без долгосрочной ремиссии и могут быть назначены при начальной фазе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который часто осложняет ХЭБВИ [18, 19]. Положительные результаты в лечении ХЭБВИ достигнуты при применении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Начинать данную терапию рекомендовано в начале заболевания ввиду ее тяжелой переносимости [27, 28].

На основании изучения фармакодинамики и собственного обширного клинического опыта многие исследователи считают препараты α -интерферонов (уровень доказательности D) средством выбора в лечении тяжелых форм ЭБВИ и при нейроинфекциях как дополнение к специфическим препаратам, особенно показаны детям первых 3 лет жизни и подросткам. Эти препараты тормозят репликацию вирусов за счет разрушения вирусной мРНК, модулируют иммунный ответ, стимулируют выработку цитокинов, повышают функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и стабилизируют клеточные мембраны. Так, в многочисленных работах [28–33] показана эффективность α -интерферона при инфекционном мононуклеозе у детей по сравнению с контрольной группой, при активации хронического мононуклеоза с интермиттирующей лихорадкой, цитопенией, дисфункцией печени, гепатоспленомегалией, аномальными титрами специфических антител и положительным геномом вируса у больного ХЭБВИ, при посттрансплантационном лимфопролиферативном синдроме, ассоциированном с ВЭБ, а также у больных ХЭБВИ при общем вариабельном иммунодефиците.

Препараты β -интерферонов снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера и могут иметь определенные преимущества при рассеянном склерозе, ассоциированном с ЭБВ, с ремиттирующим течением, но доказательная база у таких препаратов значительно меньше, чем у α -интерферонов [32, 33].

Есть несколько исследований, указывающих на эффективность препаратов рекомбинантного γ -интерферона при

ЭБВИ, которые оказывают ограниченное прямое противовирусное воздействие. Их клинический эффект опосредован усилением клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус. Терапевтический эффект этой группы препаратов продемонстрировали при тяжелой активной ХЭБВИ [34–38], рецидивирующей назофарингеальной карциноме, тяжелом лимфопролиферативном синдроме, вызванном ЭБВ. Учитывая синергическое действие, их можно применять как дополнение к терапии α -интерферонами [35, 37]. Показано, что противовирусный и иммуномодулирующий эффекты α -интерферонов частично опосредованы вторичной индукцией синтеза γ -интерферона Т-лимфоцитами [23, 36, 37]. Индукторы интерферонов имеют низкую доказательную базу при ЭБВИ, несмотря на широкое применение в клинической практике в странах постсоветского пространства.

Ряд авторов рекомендуют комплексную терапию ЭБВИ с введением препаратов иммуноглобулинов класса G. В отличие от интерферонов препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. Этиотропный эффект иммуноглобулинов выражается в вируцидном и вирустатическом действии препарата и развитии антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности. Убедительно доказана их эффективность при первичной или вторичной гипоглобулинемии, а также в качестве базисной терапии при аутоиммунных осложнениях (синдром Гийена — Барре, тромбоцитопеническая пурпура, синдром Кавасаки, хроническая демиелинизирующая полинейропатия и системная красная волчанка) [36, 37]. В контролируемом нерандомизированном исследовании продемонстрирована эффективность комбинированной иммунотерапии при ЭБВИ, проявляющейся гипертрофией лимфоидных органов лимфоглоточного кольца, при реактивированной ЭБВИ с различными органными поражениями и при трудно поддающихся лечению формах болезни [37, 39], а также в профилактике виремии при ХЭБВИ. Многие исследователи [26, 38, 39] считают целесообразным применение специфического иммуноглобулина в комплексной терапии для профилактики ЭБВ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома у реципиентов солидных органов, при гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном с ЭБВ, указывая на необходимость дальнейших исследований. Некоторым пациентам необходимо хирургическое лечение: удаление селезенки иногда выполняют при ИМ ЭБВ-этиологии при угрозе разрыва или начавшемся внутреннем кровотечении; возможна трахеостомия у больных с тяжелым ИМ при наличии фарингеальной обструкции и асфиксии.

В клинической практике диагностика и ведение пациентов с ЭБВИ всегда сложны и неоднозначны. Приводим два клинических случая.

Клинические наблюдения

Случай 1. Пациентка Ю., 26 лет, доставлена в инфекционную клиническую больницу № 2 (ИКБ № 2) с жалобами на повышение температуры тела, слабость, появление одышки, ощущение сердцебиения при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что заболела 15 дней назад, когда появились повышение температуры тела до 39,0 °С, боль в горле, слабость, возникновение одышки при физической нагрузке. В последующие дни сохранялась повышенная температура тела, появились тяжесть в правом

подреберье, потемнение мочи. Обследована амбулаторно: в клиническом анализе крови обнаружены лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, снижение уровня гемоглобина до 73 г/л. Была госпитализирована в ИКБ № 2 с диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз. Анемия тяжелой степени».

При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Температура тела 38,0 °С. Выраженная слабость. Кожные покровы бледные, сыпи, геморрагий, кровоточивости нет. Склеры инъецированы, отмечается краевая иктеричность. Слизистая ротоглотки слабо гиперемирована, миндалины увеличены до II степени, имеются гнойные наложения в лакунах. Пальпируются подчелюстные, шейные до 1–1,5 см лимфатические узлы, плотные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Выделений из носа нет. В легких дыхание ослабленное. Хрипы не выслушиваются. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. ЧСС 80 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Перистальтика выслушивается. Перитонеальных знаков нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, плотная, чувствительная при пальпации. Пальпируется увеличенная селезенка, плотная, безболезненная. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. Очаговых и менингеальных знаков нет. Больной назначена терапия цефтриаксоном 2,0 г × 2 р./сут внутривенно, полоскание ротоглотки раствором фурациллина, внутривенно дезинтоксикационная терапия 5% раствором глюкозы с аскорбиновой кислотой, инъекции диклофенака при повышении температуры.

При обследовании: в общем анализе крови отмечается снижение количества эритроцитов до $1,96 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 64 г/л, лейкоцитоз $17,5 \times 10^9/л$, лимфоцитоз 82%, среди лимфоцитов обнаружено 18 атипичных мононуклеаров. В биохимическом анализе крови отмечается умеренное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ 106,3 ЕД/л; АСТ 165,4 ЕД/л). Содержание сывороточного железа в норме. При ПЦР-исследовании крови обнаружена ДНК ЭБВ, в реакции ИФА на антитела к VCA — IgM положительные, IgG отрицательные.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости: выявлены диффузные изменения в паренхиме печени и паренхиме поджелудочной железы, значительное увеличение и диффузные изменения в паренхиме селезенки.

Больная консультирована гематологом, заключение: картина крови соответствует лейкомоидной реакции по лимфоцитарному типу на фоне инфекционного мононуклеоза ЭБВ-этиологии. Рекомендована терапия эпоштином бета, фолиевой кислотой, витамином В₁₂. Больной выполнена 1 инъекция эпоэтина бета (2 тыс. Ед подкожно), далее ввиду возникновения у пациентки выраженного болевого синдрома и категорического отказа пациентки инъекции прекращены.

На 11-й день пребывания пациентки в стационаре отсутствует положительная динамика от проводимого лечения: в общем анализе крови сохраняется снижение эритроцитов до $1,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 62 г/л, в биохимическом анализе крови отмечается повышенный уровень печеночных трансаминаз (АЛТ 110,4 ЕД/л; АСТ 160,1 ЕД/л). Больной назначена терапия ганцикловиром по 250 мг 2 р./сут внутривенно.

На 17-й день пребывания в стационаре пациентка пожаловалась на появление болей в животе, в связи с чем выполнено повторное УЗИ органов брюшной полости, выявлена зона инфаркта селезенки небольших размеров в нижнем полюсе. Больная консультирована хирургом, рекомендовано наблюдение в динамике.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде нормализации температуры тела, регресса явлений тонзиллита. В общем анализе крови обращает на себя внимание повышение гемоглобина до 96 г/л, эритроцитов до $3,01 \times 10^{12}/л$, нормализация уровня лейкоцитов.

На 21-й день госпитализации больная выписана под наблюдение инфекциониста и гематолога по месту жительства.

Случай 2. Пациент Ж., 25 лет, поступил в ИКБ № 2 с жалобами на повышение температуры тела до 37,7 °С, сухой кашель.

Из анамнеза известно, что заболел 10.03.2019: слабость, головокружение, повышение температуры тела до фебрильных цифр. 11.03.2019: повышение температуры тела до 38,5 °С. Лечился самостоятельно: принимал тилорон, азитромицин без эффекта. 14.03.2019: осмотрен терапевтом на дому, выставлен диагноз ОРВИ, назначен осельтамивир. 15.03.2019: симптомы сохранялись, появился однократный жидкий стул без патологических примесей, насморк, сухой кашель. 19.03.2019 обследован амбулаторно: выполнена обзорная рентгенография грудной клетки — без патологических изменений, в общем анализе крови отмечается небольшой лейкоцитоз ($11 \times 10^9/л$), остальные показатели в норме. Назначен левофлоксацин без эффекта. 21.03.2019 госпитализирован в ИКБ № 2 службой скорой помощи с диагнозом «лихорадка неясной этиологии».

При осмотре состояние пациента средней степени тяжести. Температура тела 37,7 °С. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, сыпи нет. Слизистая ротоглотки гиперемирована, фолликулы на задней стенке глотки, миндалины не увеличены, свободны от наложений. При пальпации: периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Дыхание через нос свободное. Выделений из носа нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 78 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перистальтика активна. Перитонеальных знаков нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена, безболезненна. Симптом поколачивания по поясничной области сомнителен с обеих сторон. Со слов больного, стул оформлен, обесцвечен. Мочеиспускание не нарушено. Моча темная. Очаговых и менингеальных знаков нет.

При обследовании: в общем анализе крови отмечается лейкоцитоз $10 \times 10^9/л$, лимфоцитоз 74%, среди лимфоцитов обнаружено 17 атипичных мононуклеаров, остальные показатели в норме. В биохимическом анализе крови отмечается умеренное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ 61 ЕД/л; АСТ 60,4 ЕД/л). В ПЦР-исследовании крови и мазка из ротоглотки ДНК ВЭБ не обнаружена, при ИФА на антитела к VCA — реакция на IgM и IgG положительная.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек отмечаются увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени, увеличение и диффузные изменения в паренхиме селезенки, умеренные диффузные изменения в паренхиме почек.

Назначен цефотаксим по 2 г 2 р./сут внутримышечно, полоскание ротоглотки раствором хлоргексидина, цетиризин, комплекс лактобактерий ацидофильных и кефирных грибов. На 3-й день пребывания в стационаре в связи с сохраняющейся лихорадкой произведена замена антимикробной терапии на ципрофлоксацин 400 мг 2 р./сут внутривенно.

На 5-й день пребывания больного в стационаре отмечена положительная динамика в виде исчезновения лихорадки, и на 9-й день больной выписан из стационара под наблюдение врача-инфекциониста по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность проблемы изучения ЭБВИ обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней и дифференциальной диагностики, особенностями клинического течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и эффективной этиотропной терапии.

Учитывая разнообразие клинических форм ЭБВИ, высокий риск онкопатологии, формирование иммунодефицитов различной степени выраженности, в генезе которых ЭБВ играет ключевую роль, особое значение следует придавать своевременной диагностике и адекватной тактике ведения, т. к. они определяют исход заболевания. Необходимо более детальное и углубленное изучение иммунопатогенеза различных стадий ЭБВИ для определения

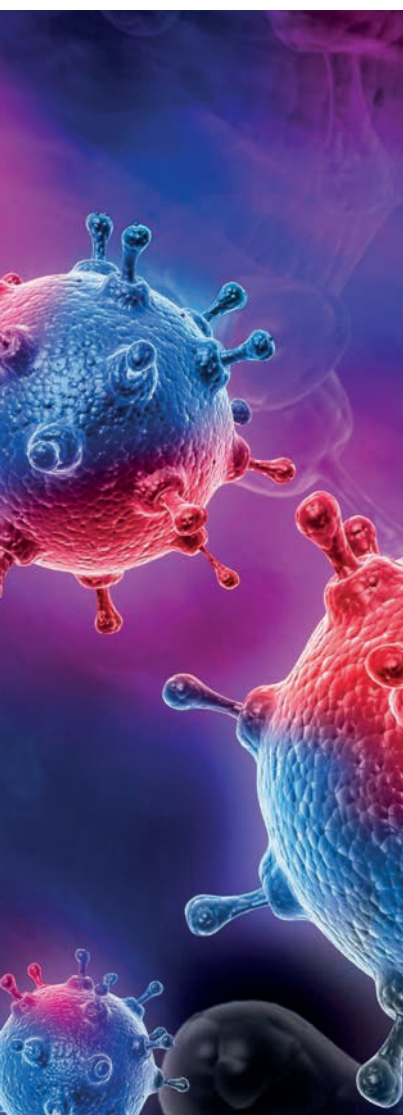
критериев прогноза течения заболевания, выявления иммунологических нарушений и иммуногенетических факторов предрасположенности к ЭБВ-ассоциированным осложнениям, а также для оптимизации терапии.

Лечение больных с любой формой ЭБВИ должно быть комплексным, с учетом клинических проявлений, тяжести течения, периода болезни, что на практике бывает крайне трудно реализовать. Залогом же успешного лечения ХЭБВИ являются своевременная диагностика, правильный и строго индивидуальный подход как к этиотропной, так и к патогенетической терапии с последующим персонализированным ведением конкретного больного на всех этапах (стационар, поликлиника). Необходимо наблюдение у инфекциониста, гематолога, иммунолога.

Литература

1. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации. М.: Спецкнига; 2012. [Karagac N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N. et al. Modern aspects of herpes infections. Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: guidelines. M.: Special book; 2012 (in Russ.).]
2. Samantha K. Dunmire, Kristin A. et al. Infectious Mononucleosis. Curr Top Microbiol Immunol. 2015;390:211–240. DOI:10.1007/978-3-319-22822-8_9.
3. Покровский В.И., Творогова М.Г., Шипулина Г.А. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний: справочник. М.: Бином; 2013. [Pokrovsky V.I., Tvorogova M.G., Shipulin G.A. The Laboratory diagnosis of infectious diseases: Handbook. M.: Binom; 2013 (in Russ.).]
4. Dunmire S.K., Grimm J.M., Schmeling D.O. et al. PLoSPathog. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. 2015;11(12):e1005286. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005286.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

XVIII Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

12–14 декабря, 2019

Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
Москва, Площадь Европы, 2



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МЕДИ Экспо

Контакты

Руководитель научной программы
Шамшева Ольга Васильевна
ch-infection@mail.ru
+7 (495) 959-88-01 (#2118)

Регистрация участников
и получение тезисов
Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (#111)
+7 (929) 646 51-66

Отели, авиа и ж/д билеты
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (#119)
+7 (926) 095-29-02

Участие в выставке
Менеджер проекта
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-8866 (#109)
+7 (926) 612-48-79

Менеджер по рекламе и PR
Ирина Савинская
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (#125)
+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»
+7 (495) 721-88-66
expo@mediexpo.ru
mediexpo.ru

Острые респираторные инфекции у детей: ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ

К.м.н. С.В. Николаева¹, к.м.н. Ю.Н. Хлыповка^{1,2}, член-корр. РАН А.В. Горелов^{2,3}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста. Основным этиологическим фактором ОРИ являются вирусы. Клинические симптомы ОРИ во многом схожи: повышение температуры тела, головная боль, гиперемия зева, насморк, кашель, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов. Лечение пациентов с ОРИ должно быть комплексным и включать, при необходимости, противовирусные препараты. Идентификация конкретного вируса в настоящее время не является стандартной процедурой в повседневной клинической практике. Отдельные симптомы ОРИ могут быть выражены значительно, что требует назначения лекарственных препаратов. Лечение ОРВИ должно быть комплексным и включать: противовирусные этиотропные препараты; патогенетическую терапию; симптоматическую терапию; средства, усиливающие противовирусный и антибактериальный иммунный ответ; в случае развития бактериальных осложнений — антибактериальные средства. Поскольку ОРИ широко распространены и приводят к потере работоспособности, они относятся к социально значимым заболеваниям, требующим мер, обеспечивающих скорейшее выздоровление. Поэтому лекарственные средства, помогающие восстановить здоровье и работоспособность при ОРИ, приобретают соответствующую значимость. Однако в детском возрасте не все противовирусные препараты разрешены к применению, в частности, из-за возможного токсического действия. В этом случае целесообразно использовать препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами E и C, клиническая эффективность и безопасность которого доказаны в многочисленных исследованиях.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусы, дети, рекомбинантный интерферон альфа-2b.

Для цитирования: Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: оптимизация тактики терапии. РМЖ. 2019;10:42–45.

ABSTRACT

Acute respiratory infections in children: optimizing treatment strategy

S.V. Nikolaeva¹, Yu.N. Khlypovka^{1,2}, A.V. Gorelov^{2,3}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Central Clinical Hospital and Polyclinic, Moscow

³Sechenov University, Moscow

Acute respiratory infections (ARIs) still rank first among infectious diseases in children. Viruses are the most common causative agents of ARIs. Clinical symptoms of ARIs are similar, i.e., fever, headache, hyperemic pharynx, rhinitis, cough, conjunctivitis, and enlarged regional lymph nodes. Treatment for ARIs should be complex and include, if needed, antivirals. Currently, identification of a specific virus is not a standard procedure in routine clinical practice. Some symptoms of ARIs can be significant thus requiring additional drugs. Treatment for ARIs should include antivirals (etiological therapy), pathogenic and symptomatic therapy, medications to boost antiviral and antibacterial immune response, and antibiotics (if bacterial complications occur). Considering that ARIs are common disorders, drugs which reduce ARI duration and time to recover working capacity are socially important. However, not all antivirals can be used in children due to their potential toxicity. In these cases, recombinant interferon alfa-2b in combination with highly active antioxidants vitamins E and C is recommended. Numerous studies have demonstrated clinical efficacy and safety of this agent.

Keywords: acute respiratory infections, viruses, children, recombinant interferon alfa-2b.

For citation: Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in children: optimizing treatment strategy. RMJ. 2019;10:42–45.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ) по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» [1], доля детей до 17 лет среди всех заболевших ОРИ в 2018 г. составила 71,7%.

Основным этиологическим фактором ОРИ являются вирусы, немаловажную роль среди которых играют вирусы гриппа, риновирусы, респираторный синцициальный вирус, аденовирусы, метапневмовирусы, коронавирусы, бокавирусы, а также вирусы парагриппа. Вирусы обладают выраженным тропизмом к эпителию слизистой оболочки дыхательных путей, что обуславливает высокую заболеваемость и быстрое распространение ОРИ. По нашим данным,

на долю вирусных ОРВИ в 2018–2019 гг. пришлось 87,5% всех случаев поражения дыхательных путей у детей. Доминирующим агентом являлся риновирус (в 14,8% случаев), бокавирус служил причиной ОРВИ в 2% случаев, респираторно-синцитиальный вирус — в 9,1%. Грипп занимал одно из ведущих мест в этиологической структуре заболеваний детей, его выявляли в 9,4% случаев. У 7,8% детей ОРВИ имели сочетанный характер, при этом отмечались вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации (рис. 1).

В среднем дети переносят от 5 до 8 эпизодов ОРВИ в год, большей частью — в легкой форме. Высокую частоту ОРВИ можно объяснить значительным разнообразием возбудителей и высокой контагиозностью респираторных вирусов [2]. Помимо этого существует сложность идентификации возбудителей и способность микроорганизмов формировать устойчивость к лекарственным средствам. Все это способствует тому, что ОРВИ вирусной этиологии часто носят массовый характер.

Особенности клиники ОРВИ в зависимости от этиологии

Клинические симптомы ОРВИ во многом схожи: повышение температуры, головная боль, гиперемия зева, насморк, кашель, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов. Вместе с тем имеются некоторые особенности клинических проявлений, т. к. каждая группа респираторных вирусов имеет свои отличительные характеристики из-за преимущественной локализации поражения респираторного тракта (табл. 1). Так, при гриппе происходит поражение эпителия верхних (задняя стенка глотки), нижних (трахеобронхит) дыхательных путей, а также паренхимы легких (пневмония). При аденовирусной инфекции часто развиваются конъюнктивит, полиаденит, возможна гепатомегалия. При парагриппе у детей первых лет жизни чаще отмечается развитие обструктивного ларингита. Риновирус поражает эпителиальный покров носа с развитием ринита; в последние годы рассматривается связь перенесенной риновирусной инфекции с последующим развитием бронхиальной астмы. При респираторно-синцитиальной инфекции чаще развиваются бронхообструкция и бронхолит [3, 4].

Идентификация конкретного вируса в настоящее время не является стандартной процедурой в повседневной клинической практике, и предположить, какова этиология этих инфекций, можно, учитывая сезон их возникновения, жалобы пациентов и данные физикального осмотра. Отдельные симптомы ОРВИ могут быть выражены значительно, что требует применения лекарственных препаратов. Лечение ОРВИ должно быть комплексным и включать: противовирусные этиотропные препараты; патогенетическую терапию; симптоматическую терапию; средства, усиливающие противовирусный и антибактериальный иммунный ответ; в случае развития бактериальных осложнений — антибактериальные средства. В лечении ОРВИ и гриппа используют широкий спектр противовирусных средств: 1) этиотропные препараты; 2) препараты интерферона; 3) индукторы интерферона; 4) гомеопатические препараты. Поскольку ОРВИ — это широко распространенные заболевания с ежегодным охватом миллионов людей, любое лекарственное средство, ускоряющее выздоровление и восстановление работоспособности, чрезвычайно важно и приобретает социально значимый эффект.

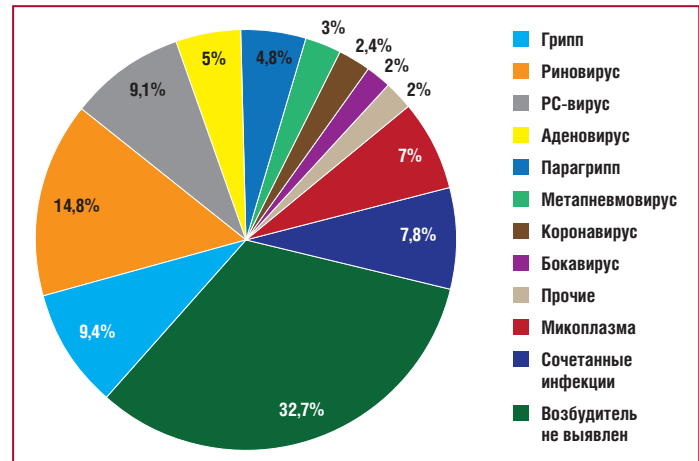


Рис. 1. Этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных детей (2018–2019 гг.)

Терапевтические возможности при ОРВИ

В детском возрасте применение большинства противовирусных препаратов ограничено из-за их узкой специфичности, возможности вызывать побочные реакции, токсичности, возрастных ограничений. В этом случае у детей с ОРВИ целесообразно применять лекарственные средства, не имеющие известных побочных действий, с доказанной эффективностью их применения у детей, в т. ч. детей раннего возраста. Таким препаратом, например, является рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон), успешное применение которого при гриппе и других ОРВИ у детей доказано лечебной практикой. Препарат представлен в следующих лекарственных формах: свечи ректальные, мазь и гель для интраназального применения.

Одним из первых исследований по изучению эффективности препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами витаминами Е и С у детей при лечении ОРВИ и гриппа было открытое сравнительное контролируемое рандомизированное исследование [6], проведенное в параллельных группах с участием 100 детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет, госпитализированных в стационар по поводу ОРВИ или гриппа. В группе детей, получавших препарат, наблюдались нормализация температуры тела, купирование интоксикации, исчезновение катаральных явлений и респираторного синдрома в среднем на 2 дня быстрее, чем в контрольной группе. Изучение показателей интерферонового статуса выявило способность препарата интерферона альфа-2b

Таблица 1. Основные клинические синдромы при гриппе и ОРВИ [5]

Инфекция	Локализация поражения	Синдром
Грипп	Трахеит, трахеобронхит, пневмония	Интоксикационный (выражен), катаральный
Аденовирусы	Ринит, фарингит, конъюнктивит, тонзиллит, лимфоаденопатия	Интоксикационный, катаральный
Парагрипп	Фарингит, ларингит	Круп
Риновирусы	Ринит, назофарингит	Ринорея
Респираторно-синцитиальный вирус	Ринофарингит, бронхит, бронхолит, пневмония	Обструктивный синдром

стимулировать активность иммунокомпетентных клеток к продукции α -ИФН и γ -ИФН и снижать уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α). Кроме того, на фоне приема препарата у большинства детей происходило восстановление исходно низкого в начале заболевания содержания sIgA в носовом секрете и сыворотке крови, а также статистически значимое снижение количества IgE в крови к моменту выздоровления (с $48,5 \pm 6,2$ до $31,2 \pm 4,7$ КЕ/л). Внутрибольничное инфицирование среди детей, получавших препарат, развивалось в среднем в 2 раза реже, чем в контрольной группе.

Эффективность различной противовирусной терапии (интерферон альфа-2b в суппозиториях ректальных и осельтамивир) изучали у 57 госпитализированных детей в возрасте от 6 мес. до 13 лет с гриппом и ОРИ в период пандемии 2009–2010 гг. [7]. Благодаря всасыванию через обильно кровоснабжаемую прямую кишку ректальные суппозитории оказывают быстрое действие, не перегружая желудок и печень. В первые сутки пребывания в стационаре дети были обследованы методом ПЦР на наличие вируса гриппа А/Н1N1/sw, при этом данный вирус был выявлен у 28 (49,1%) детей. При анализе динамики клинических симптомов, вне зависимости от нозологической формы заболевания у детей, получавших препарат интерферона альфа-2b, была отмечена тенденция к уменьшению длительности кашля по сравнению с детьми, принимавшими осельтамивир ($3,5 \pm 0,7$ и $4,3 \pm 2,0$ дня соответственно). Таким образом, применение рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии ОРИ и пандемического гриппа А/Н1N1/sw эффективно, особенно у детей раннего возраста, что очень актуально в условиях возрастных ограничений многих противовирусных препаратов и в сезон массовой заболеваемости ОРИ и гриппом.

Еще в одном исследовании по изучению эффективности препарата интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С приняли участие 277 детей [8], которых разделили на 3 группы по возрасту: I — от 1 года до 3 лет, II — от 4 до 7 лет, III — от 8 до 14 лет. В каждой возрастной группе выделили 2 подгруппы. В основной подгруппе больные получали препарат интерферона альфа-2b в суппозиториях ректальных, в контрольной подгруппе — плацебо. Включение в терапию препарата оказывало положительное влияние на интерфероновый статус, корректировало пролиферацию цитотоксических клеток и естественных киллеров, способствовало повышению числа активированных Т-лимфоцитов и фагоцитов, а также усилению продукции IgA. Анализ интегрированных показателей выздоровления (балльный метод) показал, что у больных детей, получавших препарат интерферона альфа-2b в сочетании с антиоксидантным комплексом (витаминами Е и С), отмечалось более быстрое выздоровление.

При лечении ОРИ и гриппа целесообразно использование не только ректальных суппозиторий интерферона альфа-2b, но и местных лекарственных форм этого препарата (мазь, гель). И.Н. Захарова и соавт. провели сравнительное плацебо-контролируемое исследование клинико-иммунологической эффективности препарата интерферона альфа-2b в форме мази в комплексной терапии ОРИ у госпитализированных детей в возрасте от 1 года до 14 лет [9]. Препарат назначали интраназально 50 детям, вошедшим в основную группу, а в группе сравнения дети интраназально получали плацебо. В результате при применении мази с препаратом интерферона уменьшалась частота осложне-

ний ОРИ (23,7 и 45% в группе сравнения соответственно), достоверно снижалась частота трансформации острого ринита в гнойный (7,9 и 20% в группе получавших плацебо, $p \leq 0,01$). Отмечена тенденция к сокращению длительности интоксикации, преобладанию критического варианта купирования лихорадки, уменьшению продолжительности и выраженности респираторного синдрома и сокращению сроков элиминации вирусов со слизистой оболочки носа. У детей, получавших препарат интерферона альфа-2b в форме мази, происходило увеличение индуцированной продукции α -интерферона в 2 раза, повышение уровня sIgA в смывах из носовой полости в ранние сроки заболевания, снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8. В группе сравнения таких изменений не выявлено.

Еще в одном клиническом исследовании по изучению терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата интерферона альфа-2b в форме мази при лечении ОРИ и гриппа у детей приняли участие 100 пациентов в возрасте от 1 года до 9 лет 10 мес. [10]. Выявлено положительное влияние применения препарата на течение болезни: уменьшалась продолжительность катаральных симптомов, длительность сухого кашля, ускорялся переход сухого кашля во влажный, быстрее купировался токсикоз и нормализовалось общее состояние. Выявлен выраженный противовирусный эффект: происходила элиминация этиологически значимых вирусов в смывах из носоглотки у 91,6% детей, в то время как в группе контроля — только у 28%.

Еще одна форма препарата — гель — также эффективна в лечении гриппа и ОРИ. В открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании, проведенном в 2011 г. [11] на базе отделения респираторных вирусных инфекций у детей ГУ НИИ гриппа РАМН, оценивали эффективность препарата интерферона альфа-2b геля у детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет, госпитализированных в стационар с ОРИ. Методом случайной выборки были сформированы 2 группы по 50 человек. I группа получала препарат интерферона альфа-2b гель и симптоматическую терапию, а II (контрольная) группа получала только базисную симптоматическую терапию. Длительность терапии в обеих группах составила 7–10 дней. В этиологии заболевания, установленной у большинства детей основной (92%) и контрольной (82%) групп, доминировали вирусы гриппа и аденовирусы в виде моноинфекции или в сочетании, в ряде случаев обнаруживали более трех возбудителей. На фоне терапии препаратом интерферона альфа-2b гелем у детей наблюдалась статистически значимо более быстрая, чем в контрольной группе, нормализация температуры тела и купирование всех проявлений интоксикации и катарального синдрома. Было показано, что использование препарата интерферона альфа-2b в виде геля сокращает период присутствия вирусных антигенов в носоглотке пациентов. Так, уже через два дня после начала лечения у детей основной группы имело место статистически значимое сокращение числа повторного обнаружения вирусных антигенов в отличие от детей контрольной группы. Кроме того, в носовом секрете и в сыворотке крови у детей, получавших препарат интерферона альфа-2b, отмечалось повышение уровня секреторного IgA по сравнению с пациентами контрольной группы. Изучение показателей интерферонового статуса выявило умеренную способность геля к стимуляции выработки эндогенного интерферона (ИФН- α , ИФН- γ) к моменту выздоровления, что подтверждает иммуномо-

дулирующее действие препарата. При изучении влияния препарата интерферона альфа-2b геля на динамику уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α отмечена более быстрая их нормализация, повышение уровня ИЛ-1 β практически не регистрировалось, тогда как в контрольной группе в 30% случаев выявлялось повышение уровня ИЛ-1 β , сопровождавшееся более длительным течением заболевания. Кроме того, у большинства пациентов, получавших исследуемый препарат, наблюдались либо стабилизация, либо снижение уровня IgE по сравнению с исходным уровнем (с $53,3 \pm 6,5$ до $37,3 \pm 4,9$ КЕ/л) в отличие от детей контрольной группы.

Таким образом, применение препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами E и C) в комплексной терапии детей с ОРВИ и гриппом приводит к более быстрому и выраженному купированию клинических проявлений заболевания, сокращению сроков выделения вирусных патогенов и более быстрой ликвидации иммунного дисбаланса, что позволяет рекомендовать интерферон альфа-2b для лечения ОРВИ и гриппа у детей, в т. ч. детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для каждой клинической ситуации и для каждого пациента в случае заболевания ОРВИ или гриппом целесообразно использовать лекарственные препараты, действие которых направлено на уменьшение длительности заболевания и более легкое его течение. Причем необходимо учитывать все потенциальные риски и возможный исход, поскольку любое фармакологическое вмешательство оправдано только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальные риски применения препаратов. При принятии решения о назначении фармакотерапии необходимо учитывать состояние больного, особенности болезни, риски потенциальных побочных эффектов лекарственных средств. В этом отношении препарат интерферона альфа-2b с витаминами E и C отвечает требованиям эффективности и безопасности, а результаты исследований свидетельствуют о целесообразности его назначения при лечении ОРВИ и гриппа у детей.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. [State report "On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018". М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2019 (in Russ.).]
2. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и ОРЗ у детей: пособие для врачей. М.; 2001. [Uchaykin V.F. Diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children: a manual for doctors. М., 2001 (in Russ.).]
3. Vandini S., Biagi C., Fischer M., Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. Viruses. 2019;11(6): E521. DOI: 10.3390/v11060521.
4. Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Новые методы профилактики острых респираторных инфекций. Лечащий врач. 2018;2:74–76. [Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Gorelov A.V. New methods for the prevention of acute respiratory infections. Therapist. 2018;2:74–76 (in Russ.).]
5. Селькова Е.П., Калужин О.В. ОРВИ и грипп. М.: МИА; 2015. [Selkova E.P., Kaluzhin O.V. SARS and the flu. М.: MIA; 2015 (in Russ.).]
6. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей. Детские инфекции. 2010;9(1):35–40. [Obraztsova E.V., Osidak L.V., Golovacheva E.G. Interferon preparations and its inducers in children with influenza and ARI. Children's infections. 2010;9(1):35–40 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРВИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

ВИФЕРОН® помогает:



БЛОКИРОВАТЬ
размножение вируса



ЗАЩИЩАТЬ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАТЬ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН
детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ
с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

реклама



 ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N 001142/02



ферон

+7(495) 646 12 19

viferon.su

Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями

Д.м.н. А.В. Кузьменко, профессор В.В. Кузьменко, к.м.н. Т.А. Гяургиев

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

РЕЗЮМЕ

В настоящее время среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), на первый план выходят вызываемые негонококковыми возбудителями. Доказана роль этих инфекций в развитии неспецифических уретритов и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Работы ряда авторов говорят о значительном увеличении в последние годы заболеваемости ВЗОМТ, ассоциированных с *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* Чаще всего причиной негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин становятся *Chlamydia trachomatis* (23–55%), *Ureaplasma urealyticum* (20–40%), *Mycoplasma genitalium* (12–25%), *Trichomonas vaginalis* (2–5%). Более того, у больных неспецифическими уретритами часто выявляют микст-инфекции.

При растущей роли внутриклеточных бактериальных патогенов в развитии ВЗОМТ у женщин и НГУ у мужчин возрастает роль макролидов в лечении данных видов инфекции. Наиболее распространенным препаратом данной группы является рокситромицин. За последние годы опубликованы результаты большого числа исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности рокситромицина в лечении НГУ у мужчин. Согласно результатам этих исследований данный препарат может эффективно и безопасно применяться в лечении НГУ и ВЗОМТ.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем; урогенитальные инфекции, негонококковые уретриты, вагиниты, воспалительные заболевания органов малого таза, макролиды, рокситромицин.

Для цитирования: Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями. РМЖ. 2019;10:46–49.

ABSTRACT

The efficacy of macrolides for urogenital infections

A.V. Kuz'menko, V.V. Kuz'menko, T.A. Gyaurgiev

Burdenko Voronezh State Medical University

Currently, non-gonococcal microbes become the leading causative agents of sexually transmitted infections. It was demonstrated that these microbes provoke non-specific urethritis and pelvic inflammatory disorders.

and safety of roxithromycin for non-gonococcal urethritis in men were published. Many authors report on the significant increase in the occurrence of inflammatory pelvic disorders associated with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma spp.* in recent years. In men, the most common causative agents of non-gonococcal urethritis are *Chlamydia trachomatis* (23–55%), *Ureaplasma urealyticum* (20–40%), *Mycoplasma genitalium* (12–25%), *Trichomonas vaginalis* (2–5%). Moreover, mixed infections are commonly diagnosed in patients with non-specific urethritis.

Considering the growing role of intracellular bacterial pathogens in pelvic inflammatory disorders in women and non-gonococcal urethritis in men, macrolides gain significance in the treatment for these infections. Among macrolides, the most popular agent is roxithromycin. In recent years, a number of studies on the clinical efficacy. These studies have demonstrated that this drug is an effective and safe therapy for non-gonococcal urethritis and pelvic inflammatory disorders.

Keywords: sexually transmitted infections, urogenital infections, sexually transmitted infections, vaginitis, sexually transmitted infections, macrolides, roxithromycin.

For citation: Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. The efficacy of macrolides for urogenital infections. RMJ. 2019;10:46–49.

Актуальность и структура заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем

Ежегодный рост заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и вызванными ими воспалительными заболеваниями органов мочеполового тракта остается одной из неразрешенных задач современной урологии [1–3]. Недостаточная профилактика венерических заболеваний, резкий рост числа случайных половых связей, снижение возможности получения качественной медицинской помощи при заражении привели к резкому росту ин-

фекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин [1–6]. Около 15% пар в нашей стране страдают бесплодием [7, 8]. Даже эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий, включая экстракорпоральное оплодотворение, не превышает 30–35%, что подчеркивает актуальность данной проблемы [9–11].

В настоящее время среди ИППП на первый план выходят негонококковые возбудители, так называемые инфекции «нового поколения», вызывающие воспалительные процессы мочеполовых органов. Доказана роль этих инфекций

в формировании многочисленных нарушений репродуктивной системы [4, 12]. В классификации, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, они рассматриваются как возбудители неспецифических уретритов, а также воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [3].

В настоящее время ВЗОМТ выявляются у 50–65% женщин репродуктивного возраста и имеют тенденцию к распространению [13–16]. *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* относятся к истинным патогенам [17]. Однако важная роль отводится и микроорганизмам, вызывающим заболевания лишь при определенных условиях [18, 19]. К ним относятся аэробные грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, и аэробные грамотрицательные палочки *Enterobacteriaceae* — *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, а также анаэробные грамотрицательные микроорганизмы, среди которых *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и грамположительные бактерии родов *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* [20, 21].

Тем не менее работы ряда исследователей в последние годы свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ВЗОМТ, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* [22, 23]. Кроме того, данные возбудители, наряду с *M. genitalium*, также могут вызывать негонококковые уретриты (НГУ), простатиты, а также вагиниты, эндометриты и некоторые другие воспалительные заболевания у женщин [24, 25]. Это подтверждено исследованиями Батурина и соавт., которые выделили различные виды уреоплазм у 80% женщин с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций и у 51% женщин с репродуктивными нарушениями [26]. Необходимо также отметить, что микоплазмы и уреоплазмы в 88% случаев встречаются в составе микст-инфекций и лишь в трети случаев как моноинфекция [24]. Так, по данным О.И. Летяевой, их сочетание с *Chl. trachomatis* выявляется в 30% случаев, с кандидозной инфекцией — в 28%, с *Gardnerella vaginalis* — в 14%, а с ВПЧ — в 40% [27].

Существенная доля микст-инфекций в структуре ВЗОМТ приводит к широкому разнообразию клинических проявлений заболевания, которые зависят от состава возбудителей и особенностей их взаимодействия между собой. При этом частота рецидивов хронически протекающих заболеваний может увеличиваться в несколько раз [28, 29]. Кроме того, в сочетании с ростом частоты ВЗОМТ и случаев самолечения это приводит к повышению антибиотикорезистентности и ухудшению результатов лечения больных с микст-инфекциями, что продемонстрировано в ряде многоцентровых исследований [28, 30].

Уретрит является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин [1–5]. Все уретриты можно разделить на две группы: гонококковые и негонококковые. В мире ежегодно регистрируется около 50 млн случаев заболеваний НГУ [31]. В США и Великобритании заболеваемость НГУ значительно превысила заболеваемость гонококковым уретритом, а в России, по официальным данным, ежегодно регистрируется около 350 тыс. новых случаев НГУ [32]. Однако точное число больных неспецифическим уретритом не поддается исследованию. С одной стороны, это связано с большим количеством частных клиник, не ведущих статистического учета, с другой стороны — с широкой распространенностью самолечения [32, 33].

МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕГОНОКОККОВЫМ УРЕТРИТОМ

Диагностика НГУ основывается на результатах оценки клинической симптоматики и наличии воспалительной реакции (более 5 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения) при условии отсутствия грамотрицательных внутриклеточных диплококков [1, 2]. При этом НГУ является полиэтиологическим заболеванием и может вызываться различными возбудителями. Чаще всего его причиной у мужчин становятся *Chl. trachomatis* (23–55%), *U. urealyticum* (20–40%), *M. genitalium* (12–25%), *T. vaginalis* (2–5%). Более того, у больных неспецифическими уретритами часто выявляют микст-инфекции [31].

По результатам ряда исследований была установлена роль *U. urealyticum* в развитии НГУ. Кроме того, применение антибиотиков, активных в отношении *U. urealyticum*, было эффективно в лечении уретрита [34].

Среди семейства микоплазм в последние годы большое клиническое значение приобретает *M. genitalium*. Результаты 19 клинических исследований было доказано, что *M. genitalium* достоверно связана с развитием НГУ. По данной теме опубликован один метаанализ, результаты двух рандомизированных исследований, а также более десяти исследований типа «случай-контроль» [35–37]. В них указано, что *M. genitalium* встречается у мужчин с негонококковым/хламидийным уретритом в 18,4–45,5% случаев [36].

Длительное время, до 2009 г., в Российской Федерации не было каких-либо данных по распространенности и результатам лечения НГУ. В исследовании по изучению гонококковой и хламидийной инфекции у пациентов, получавших лечение по поводу ИППП в трех московских клиниках, были собраны образцы клинического материала из уретры, которые затем исследовались на *M. genitalium* [38]. Оценивая распространенность изучаемых микроорганизмов у пациентов с различными клиническими характеристиками, выявлено, что из 141 пациента с уретральными симптомами у 32 (23%) возбудителем была *N. gonorrhoeae*, у 51 (36%) — *Chl. trachomatis*, а у 35 (25%) — *M. genitalium*. Из 152 больных с клиническими признаками у 34 (22%) была выявлена *N. gonorrhoeae*, у 53 (35%) — *Chl. trachomatis*, а у 43 (28%) — *M. genitalium*. У мужчин с клиническими симптомами уретрита частота моноинфекции *M. genitalium* совпадала с частотой моноинфекции *Chl. trachomatis*, при этом выраженность симптомов также была одинаковой. Подтверждение роли *M. genitalium* в развитии НГУ стало одним из оснований для пересмотра подходов к лечению данного заболевания. Терапия тетрациклинами для лечения пациентов с НГУ была признана нерациональной и во многих случаях неэффективной, т. к. она не приводит к элиминации *M. genitalium*, что может способствовать хронизации заболевания [33].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИППП

С учетом растущей роли внутриклеточных микроорганизмов в развитии ВЗОМТ у женщин и НГУ у мужчин выбор антибактериального препарата во многом определяется способностью к внутриклеточному накоплению и минимальным количеством побочных явлений. В этих условиях возрастает роль макролидов в лечении данных видов инфекции.

Антибиотики группы макролидов впервые зарегистрированы более 50 лет назад [39]. Из 8 препаратов, зарегистрированных

стрированных в России, одним из наиболее широко распространенных является рокситромицин [39–43].

Данный антибиотик обладает рядом особенностей, которые отличают его от других макролидов [42]. Связываясь с 50s-субъединицей рибосом, он уменьшает реакцию транслокации и транспептидации, подавляет процесс формирования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью; угнетает синтез белка рибосомами, что в результате приводит к бактериостатическому действию на микроорганизмы. При этом он создает более высокие внутриклеточные концентрации [39, 44].

Рокситромицин обладает сходными с другими макролидами свойствами, но имеет ряд преимуществ. Изменения в лактонном кольце определяют кардинальные отличия данного препарата от эритромицина. К ним относятся: 1) расширение спектра действия преимущественно за счет грамотрицательной флоры, 2) более высокая кислотоустойчивость и улучшенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), 3) способность создавать более высокие концентрации в клетках и увеличение продолжительности периода полувыведения препарата [41, 42].

Рокситромицин устойчив к соляной кислоте и хорошо всасывается в ЖКТ, за счет чего имеет высокую биодоступность. При этом, несмотря на то что пища может замедлять скорость абсорбции препарата, она не влияет на ее полностью [41–43]. Это одно из преимуществ рокситромицина перед другими макролидами, например азитромицином, степень адсорбции которого уменьшается в 2 раза при приеме с едой или после еды.

Важной отличительной особенностью рокситромицина от других макролидов является его способность достигать наиболее высоких концентраций в крови [44]. На российском рынке рокситромицин представлен несколькими торговыми наименованиями, например Эспарокси®.

Высокая клиническая эффективность макролидов связана не только с их противомикробным действием. Антибиотики данной группы могут воздействовать на функциональную активность фагоцитов периферической крови и обладают противовоспалительным эффектом [45]. Это обусловлено наличием антиоксидантных свойств, снижающих процессы перекисного окисления в фагоцитах [46]. Кроме того, макролиды, имеющие 14-членное лактон-

ное кольцо (рокситромицин, кларитромицин), могут влиять на иммунные процессы, изменяя синтез моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа (фактор некроза опухолей, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др.) [47]. Это свойство свидетельствует об их иммуностимулирующем действии на организм человека, что подтверждается клиническими наблюдениями, в ходе которых на фоне приема рокситромицина и кларитромицина у пациентов выявлено достоверное увеличение хемотаксиса нейтрофилов [45].

Одним из достоинств рокситромицина является его высокий профиль безопасности [46]. Рокситромицин обладает самой лучшей переносимостью в группе макролидных антибиотиков. Побочные эффекты развиваются в 3–4% случаев, при этом 80% из них — со стороны ЖКТ: боль, тошнота, диарея [39–45].

За последние годы были опубликованы результаты большого числа исследований (в т. ч. двойных слепых плацебо-контролируемых), посвященных оценке клинической эффективности и безопасности применения рокситромицина в лечении НГУ у мужчин [46–50]. Результатами данных исследований было подтверждено, что рокситромицин безопасен и имеет минимальное число побочных эффектов.

P. Lidbrink et al. [47] провели слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения данного антибиотика в сравнении с применением доксициклина. Из 113 пациентов, принимавших рокситромицин и доксициклин, у 83,1% и 80,7% соответственно наблюдалось полное клиническое излечение. Возможные и вероятные побочные эффекты после применения обоих препаратов были практически одинаковыми (рис. 1).

A.H. van der Willigen et al. [48] опубликовали работу, посвященную изучению двух режимов применения рокситромицина (300 мг 1 р./сут и 150 мг 2 р./сут). В группе, где пациенты разово принимали дозу в 300 мг, результаты превосходили показатели группы 2, где пациенты принимали препарат по 150 мг 2 р./сут, однако различия были незначительными ($p \geq 0,01$) (рис. 2).

A. Lassus et al. [49] опубликовали результаты пяти исследований эффективности и безопасности применения рокситромицина в лечении негонекокковых генитальных инфекций, в т. ч. результаты трех двойных слепых

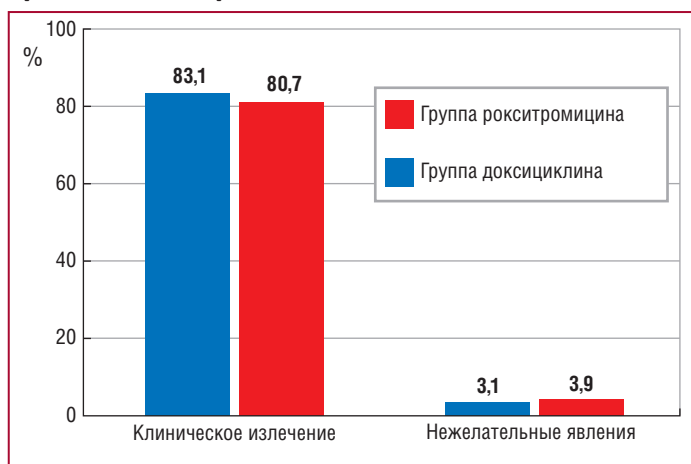


Рис. 1. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения рокситромицина и доксициклина при НГУ, по данным P. Lidbrink et al.

Группа 1 – рокситромицин 300 мг 1 р./сут. Группа 2 – доксициклин 200 мг 1 р./сут в первый день лечения и по 100 мг 2 р./сут со 2-го по 10-й день лечения

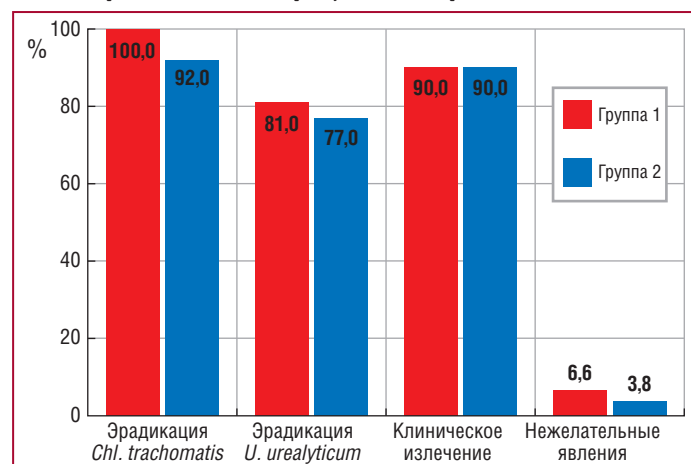


Рис. 2. Результаты сравнительного исследования эффективности различных режимов терапии рокситромицином при НГУ, по данным A.H. van der Willigen et al.

Группа 1 получала препарат в дозе 300 мг 1 р./сут, группа 2 – 150 мг 2 р./сут

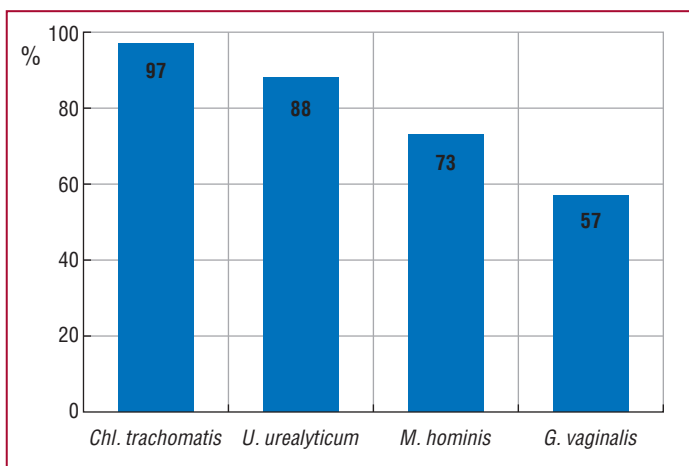


Рис. 3. Эффективность рокситромицина в отношении различных возбудителей НГУ, по данным A. Lassus et al.

сравнительных исследований и двух открытых. Из 924 пациентов, участвовавших в исследованиях, 637 получали по 150 мг рокситромицина 2 р./сут. Остальные пациенты получали доксициклин по 200 мг/сут, лимециклин по 300 мг 2 р./сут или рокситромицин по 150 мг 2 р./сут. По результатам исследования у 90% (576 из 637) пациентов, принимавших рокситромицин, наблюдалось полное излечение (эффективность действия на возбудителей показана на рисунке 3).

По результатам трех сравнительных исследований не было выявлено значительных различий между результатами применения рокситромицина и других препаратов.

Данные исследования свидетельствуют о высокой эффективности 10-дневного курса применения рокситромицина и доказывают, что он не менее эффективен в лечении НГУ, чем традиционно применяемые антибиотики группы тетрациклина.

Высокая эффективность рокситромицина при лечении урогенитальных инфекций также подтверждена результатами отечественных испытаний. По результатам рандомизированного клинического исследования, проведенного А.В. Веселовым, при урогенитальном хламидиозе и НГУ применение рокситромицина было сопоставимо с доксициклином по клинической и бактериологической эффективности. Однако количество нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших рокситромицин, было почти в 2 раза меньше [43]. Это исследование подтвердило ранее полученные данные по применению рокситромицина в лечении НГУ [46–50].

Таким образом, согласно данным зарубежных и отечественных исследований макролиды, и в частности рокситромицин, могут эффективно и безопасно применяться в лечении ряда урогенитальных инфекционных заболеваний как у мужчин, так и у женщин, в т. ч. в терапии НГУ и ВЗОМТ.

Литература

- Naber K.G., Schaer A.J., Heyns C. et al. Urogenital infections. *Europ. Ass. of Urol*; 2010.
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on Urological Infections. *Europ. Ass. of Urol*; 2012.
- Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Center for Diseases Control and Prevention. *MMWR Recomm. Rep.* 2002;51(RR-6):1–78.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Под ред. А.А. Курбановой. М.: Деловой Экспресс; 2012. [Clinical guidelines for the management of sexually transmitted infections and urogenital infections. Ed. A.A. Kubanova. M.: Business Express; 2012 (in Russ.).]

- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. и др. Оценка эффективности применения комбинированной терапии у мужчин с ВПЧ и кондиломами наружных половых органов. Тенденции развития науки и образования. 2018;37(5):29–32. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. et al. Evaluation of the effectiveness of combination therapy in men with HPV and genital warts. Trends in the development of science and education. 2018;37(5):29–32 (in Russ.).]

- Рахматулина М.Р., Попов Д.В. и др. Анализ факторов риска и современных клинико-лабораторных особенностей неосложненных и осложненных форм урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;4:55–63. [Rakhmatulina M.R., Popov D.V. et al. Analysis of risk factors and modern clinical and laboratory features of uncomplicated and complicated forms of urogenital chlamydia infection in men. Bulletin of dermatology and venereology. 2012;4:55–63 (in Russ.).]

- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела. Лечащий врач. 2015;12:12. [Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y. Female infertility, and nonspecific infections of the lower division. Attending physician. 2015;12:12 (in Russ.).]

- Енькова Е.В., Кузьменко А.В., Хоперская О.В. и др. Мужской фактор невынашивания беременности. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017;16(3):555–564. [Enkova E.V., Kuzmenko A.V., Khoperskaya O.V. et al. Male factor of miscarriage. Systems analysis and management in biomedical systems. 2017;16(3):555–564 (in Russ.).]

- Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М. Влияние условно-патогенной микрофлоры на репродуктивное здоровье. Современные проблемы науки и образования. 2018;2:8. [Abdrakhmanov A.R., Abdrakhmanov R.M. Influence of opportunistic microflora on reproductive health. Modern problems of science and education. 2018;2:8 (in Russ.).]

- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения комплекса сперотон при мужском факторе бесплодия. Урология. 2018;3:78–82. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Efficiency of application of complex speroton for male factor infertility. Urology. 2018;3:78–82 (in Russ.).]

- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты и антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. Проблемы репродукции. 2018;24(5):108–112. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. The role of L-carnitine, folic acid and antioxidants in the complex therapy of male infertility. Reproduction problems. 2018;24(5):108–112 (in Russ.).]

- Яковлев А.В., Неймарк А.И., Таранина Т.С. и др. Клиника и патоморфология полипов уретры у женщин при уреоплазменной инфекции. Уральский медицинский журнал. 2012;1(93):90–93. [Yakovlev A.V., Neymark A.I., Taranina T.S. et al. Clinic and pathology of polyps of the urethra in women with Ureaplasma. Ural medical journal. 2012;1(93):90–93 (in Russ.).]

- Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В. и др. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2017;1:70–75. [Rogozhina I.E., Neifeld I.V., Stolyarova U.V. et al. Optimization of treatment of women with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis. Journal for continuing medical education of physicians. 2017;1:70–75 (in Russ.).]

- Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;6:40–45. [Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Chronic cervicitis: features of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2012; 6:40–45 (in Russ.).]

- Хронические неосложненные инфекции нижних мочевых путей у женщин. Иммунотерапия: руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018. [Chronic uncomplicated infections of the lower urinary tract in women. Immunotherapy: a guide for doctors. 2nd ed. Ed. Khaitova R.M., Ataulakhanova R.I., Shulzhenko A.E. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]

- Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность — проблема современности, поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ. Медицинский совет. 2018;13:136–140. [Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Antibiotic resistance—the problem of modernity the search for possible solutions in the therapy of PID. Councilium Medicum. 2018;13:136–140 (in Russ.).]

- Уткин Е.В., Кулаевский В.А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2015. [Utkin E.V., Kulavskii V.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs in women. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]

- Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2012;2:32–34. [Shurshalina A.V. Optimization of tactics of management of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2012;2:32–34 (in Russ.).]

- Кузнецова И.В. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища. Эффективная фармакотерапия. 2016;14:12–21. [Kuznetsova I.V. Problems of diagnosis and treatment of infectious diseases of the vagina. Effective pharmacotherapy. 2016;14:12–21 (in Russ.).]

- Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению. Охрана материнства и детства. 2016;27(1): 69–79. [Rishchuk S.V. Infectious and inflammatory diseases of female genital organs: etiology, principled approaches to diagnosis and treatment. Maternal and child health. 2016;27(1):69–79 (in Russ.).]

- Бурова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Медицинский альманах. 2016;5(45):76–79. [Burova N.A. Modern features of pathogenesis of inflammatory diseases of pelvic organs in women. Medical almanac. 2016;5(45):76–79 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии

Д.м.н. В.В. Макашова^{1,2}, к.м.н. Х.Г. Омарова¹

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом как в диагностике, так и в создании новых препаратов для лечения хронического гепатита В (ХГВ), в частности аналогов нуклеозидов (АН). Однако остается много вопросов по их применению: как долго лечить, каков риск возникновения резистентности при длительной терапии, каковы критерии отмены АН без вероятности реактивации ХГВ, влияет ли терапия на предотвращение цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы?

В статье представлен клинический случай ХГВ без дельта-агента, фаза 2 (HbeAg+), с высокой биохимической и вирусной нагрузкой, фиброзом 2 стадии. Больная получила в течение 10 лет аналог нуклеозидов, активность печеночных ферментов на фоне его приема быстро нормализовалась и была стабильной. После самостоятельной отмены АН произошла реактивация ХГВ. При назначении тенофовира активность АЛТ нормализовалась, вирусная нагрузка уменьшилась на 2 log — до $1,45 \times 10^4$ МЕ/мл и держится в этих пределах. Приведенный клинический случай показывает, что пациенты с ХГВ должны постоянно принимать АН, чтобы остановить прогрессирование и трансформацию заболевания в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному. Остаются актуальными выявление маркеров, которые позволят определить возможность отмены АН, и разработка новых препаратов, воздействующих на ДНК вируса, чем сейчас и занимаются многие исследователи.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лечение, аналоги нуклеозидов, реактивация HBV.

Для цитирования: Макашова В.В., Омарова Х.Г. Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии. РМЖ. 2019;10:50–52.

ABSTRACT

Chronic hepatitis B reactivation after treatment discontinuation

V.V. Makashova^{1,2}, Kh.G. Omarova¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The last decades have witnessed dramatic progress both in the diagnosis and development of novel drugs for chronic hepatitis B, in particular, nucleoside analogues. However, many aspects are still challenging, i.e., treatment duration, the risk of resistance in long-term treatment, criteria for drug discontinuation without any risk of chronic hepatitis B reactivation, the effect on the prevention of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma etc.

The paper addresses case history of chronic hepatitis B without delta agent, phase 2 (HbeAg+), characterized by high biochemical marker levels, high viral load, and liver fibrosis stage 2. This woman has received nucleoside analogue for 10 years. Liver enzyme levels have returned to normal quickly and were stable. However, after discontinuing the treatment, hepatitis B reactivation has occurred. The patient was prescribed with tenofovir. ALT has returned to normal levels, viral load has reduced by 2 logs (to 1.45×10^4 IU/ml) and was stable.

This case history demonstrates that patients should not discontinue the treatment with nucleoside analogues to prevent disease progression and its transformation to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Identification of markers to assess the possibility of nucleoside analogue discontinuation and the development of novel drugs targeting viral DNA are still important.

Keywords: chronic hepatitis B, treatment, nucleoside analogues, hepatitis B reactivation.

For citation: Makashova V.V., Omarova Kh.G. Chronic hepatitis B reactivation after treatment discontinuation. RMJ. 2019;10:50–52.

Вирусный гепатит В (ВГВ) представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью (350 млн носителей ВГВ) и высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В мире каждый год ВГВ заболевают около 50 млн человек, а умирают от него около 650 тыс. человек в год [1]. С 1999 по 2013 г. количество летальных исходов, связанных с ЦП и ГЦК в исходе хронического гепатита В (ХГВ), увеличилось на 33% [2]. В России приблизительно 3 млн носителей ВГВ и больных ХГВ [3].

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом как в диагностике, так и в создании новых препаратов для лечения ХГВ, в частности аналогов нуклеозидов (АН). Однако остается много вопросов по их применению: как долго лечить, каков риск возникновения резистентности при длительной терапии, каковы критерии отмены АН без вероятности реактивации ХГВ, влияет ли терапия на предотвращение ЦП и ГЦК — все это предстоит выяснить в ближайшее время.

В связи с этим представляется крайне важным рассмотреть клинический случай реактивации ХГВ у молодой женщины.

Пациентка К., 28 лет, обратилась в июле 2008 г. с жалобами на слабость, быструю утомляемость, сонливость в первой половине дня, снижение аппетита, периодическую тошноту, головные боли, нечастое повышение АД до 135/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. В феврале — марте 2008 г. после сильного стресса стала беспокоить сильная слабость. Обратилась к врачу. Выявлено повышение печеночных ферментов в 2–3 раза, наличие HbsAg. При дополнительном обследовании выявлена ДНК HBV — $6,8 \times 10^8$ МЕ/мл.

Эпиданамнез. Удаляла зубы 1,5 года назад. У мужа однократно обнаруживали HbsAg, при повторном обследовании HbsAg не обнаружен.

Перенесенные заболевания. В детстве до 5 лет — корь, краснуха, ветряная оспа. Цистит с 21 года, пиелонефрит, кольпит после вторых родов, аутоиммунный тиреоидит.

Аллергоанамнез: не отягощен.

Наследственность: у бабушки по отцу — рак желудка, у матери — хронический пиелонефрит.

Объективно по результатам осмотра. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Вторичных печеночных знаков нет. Печень пальпируется на 1,0–1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Рост 162 см, вес 53 кг.

Вредные привычки: не курит, алкоголь не употребляет.

Динамика основных показателей общего и биохимического анализов крови, данные ПЦР-диагностики, УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрии представлены в таблице 1.

Пациентке было проведено обследование на гормоны щитовидной железы: Т4 свободный, ТТГ, АТ ТПО, АТ ТГ — все в пределах нормы. УЗИ щитовидной железы.

Заключение: Диффузные изменения тиреоидной ткани по типу аутоиммунного тиреоидита; фокальные изменения по типу коллоидных в левой доле (в централь-

ной части левой доли визуализируется 2 фокальных образования округлой формы, гипоехогенные, 2,3×4,5, без повышения кровотока).

Для решения вопроса о назначении противовирусной терапии (ПВТ), в частности интерферонотерапии, было проведено тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Результат: 24 балла (в норме: до 11 баллов), что свидетельствовало о выраженном психологическом напряжении.

На основании вышеуказанных данных был поставлен **диагноз:** Хронический гепатит В (HbeAg позитивный), без дельта-агента, фаза 2 (высокая биохимическая и вирусная нагрузка). **Сопутствующие диагнозы:** аутоиммунный эутиреоидный тиреоидит; хронический пиелонефрит в стадии ремиссии; психовегетативный синдром.

В связи с последним сопутствующим диагнозом препараты интерферонов противопоказаны. Назначен аналог нуклеозида — энтекавир (0,5 мг/сут) длительно. С пациенткой была проведена подробная беседа о необходимости ежедневного приема препарата (без пропусков), своевременной сдачи анализов крови для контроля активности инфекционного процесса и коррекции терапии. Помимо ПВТ рекомендован прием следующих лекарственных средств: адеметионин в течение 1 мес., урсодезоксихолевая кислота 1 капс. (250 мг) × 2 р./день в течение 3 мес. Получено согласие на лечение и обследование.

Через 24 нед. приема энтекавира исчезли жалобы (см. табл. 1), активность АЛТ значительно снизилась — до 1,5 нормы, активность АСТ нормализовалась, уровень ДНК HBV уменьшился до $2,10^{*3}$ МЕ/мл, HbeAg перестал определяться, но а-Hbe не появились, т. е. сероконверсии не произошло. На фоне ПВТ через 48 нед. (1 год) активность печеночных ферментов полностью нормализовалась, ДНК вируса гепатита В (ВГВ) определялась только ультраточным методом (чувствительность 10–15 МЕ/мл).

Таблица 1. Динамика основных клинико-лабораторных показателей в процессе терапии

Основные показатели	До ПВТ 2008 г.	Энтекавир					Тенофовир	
		24-я нед.	48 нед.	2–3-й год	4–5-й год	10 лет	2-й курс	12 нед.
		2009 г.	Март 2010 г.	2011–2012 гг.	2013–2014 гг.	Май 2018 г.	Март 2019 г.	Июнь 2019 г.
Астенический синдром	+	—	—	—	—	Самостоятельно отменила лечение	+	—
Диспепсический синдром	+	—	—	—	—		+	—
Билирубин общий/прямой, мкмоль/л	N	N	N	N	N		N	N
АЛТ/АСТ, число норм	6/5	1,5/N	N	1,5/N	N		4,5N/4,5N	N/N
ГГТП	N	N	N	N	N		N	N
HBV DNA, МЕ/мл	$6,8 \times 10^{*8}$	$2,10^{*3}$	Определялась у/ч методом 10–15 МЕ/мл				$9,8 \times 10^{*6}$	$1,45 \times 10^{*4}$
HbsAg	+	+	+	58,60	2,017/15,362		+	+
HbeAg	+	—	—	—	+/-		+	—
a-Hbe	—	—	—	—	—		—	—
a-cor IgM	—	—	—	—	—		+	—
a-cor IgG	+	+	+	+	+		+	+
a-HDV	—	—	—	—	—		—	—
УЗИ органов брюшной полости	Без патологии			Перетяжка желчного пузыря	—		Перегиб желчного пузыря	—
Фиброэластометрия печени на аппарате «Фиброскан»	F0 (3,8 кПа)	—	—	F2 (8,5 кПа)	F1 (6,9 кПа)		F2 (8,7 кПа)	—

Однако сероконверсия HbeAg на а-Hbe не зафиксирована. Аналогичная клинико-лабораторная характеристика наблюдалась в течение 5 лет. Необходимо заметить, что периодически отмечалось повышение активности АЛТ до 1,5 нормы, титр HbsAg колебался от 58,960 до 2,017 МЕ/мл и вновь повышался до 15,362 МЕ/мл, фиброз печени, несмотря на противовирусную терапию в течение 2011–2013 гг., фиксировался на стадии F2, но к 5-му году лечения уменьшился до F1 (см. табл. 1).

В последующие 5 лет пациентка не наблюдалась (живет в другом городе). В марте 2019 г. по телефону с большой обеспокоенностью сообщила, что год назад (в мае 2018 г.) самостоятельно прекратила прием энтекавира, т. к. жалоб не было и они с мужем решили завести еще одного ребенка (двое детей у семейной пары уже есть). Дети и муж обследованы: маркеры ВГВ не обнаружены. Анализы не сдавала, а при сдаче в марте 2019 г. вновь обнаружено повышение активности АЛТ и АСТ в 4,5 раза, вирусная нагрузка — $9,8 \times 10^{*6}$ МЕ/мл, вновь появился HbeAg при отсутствии а-Hbe, фиброз печени — F2. Все эти данные свидетельствовали об активности патологического процесса: ХГВ, фаза 2. Назначен тенофовир 300 мг ежедневно постоянно. Повторно проведена беседа о необходимости постоянного приема. Объяснено, что в настоящее время гепатит излечить полностью невозможно, поэтому для подавления размножения ВГВ необходимо принимать противовирусный препарат. Через 12 нед. ПВТ

активность ферментов нормализовалась (см. табл. 1), уровень ДНК ВГВ уменьшился на 2 логарифма, HbeAg перестал определяться, но без сероконверсии, а-сог, пробы на IgM стали отрицательными. Это свидетельствует о положительном результате лечения АН. Однако важно подчеркнуть, что эффективность терапии будет целиком зависеть от комплаентности пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ХГВ остается сложной проблемой в связи с невозможностью полностью подавить вирусную репликацию, т. к. ДНК ВГВ внедрена в геном человека. Терапия интерфероном обладает огромным количеством побочных действий, многим больным она противопоказана, а эффективность ее очень мала (15–30%). Пациенты должны постоянно принимать АН, чтобы остановить прогрессирование и трансформацию заболевания в ЦП или ГЦК.

Поэтому в настоящее время основными целями, стоящими перед медицинским сообществом, являются: 1) выявление маркеров, которые позволят определить возможность отмены АН; 2) разработка и исследование новых препаратов, воздействующих на ДНК ВГВ. Исследования в этой области продолжаются.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Функциональные и морфологические изменения сердца при менингококковой инфекции у детей

К.м.н. М.В. Быков^{1,2}, профессор В.В. Лазарев¹, И.А. Солдатова³, О.Б. Мурзина³, И.В. Захарова³, Е.Н. Великанова³, Д.В. Чернышов³, В.В. Серова³, к.м.н. С.В. Николаева², Д.м.н. Т.А. Руженцова^{2,4}, член-корр. РАН А.В. Горелов^{2,5}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

⁴ Медицинский университет «Реавиз», Москва

⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние менингококковой инфекции на морфофункциональное состояние сердца.

Материал и методы: у 18 детей в возрасте от 7 мес. до 13 лет, больных менингококковой инфекцией, с помощью трансторакальной Эхо-КГ изучали морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Исследовали следующие характеристики анатомии сердца: толщину и структуру межжелудочковой перегородки в систолу и в диастолу, толщину и структуру задней стенки левого желудочка, состояние и размеры створок клапанов, показатели центральной гемодинамики с определением конечного диастолического размера левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка, фракции выброса (ФВ) левого желудочка, ударного объема (УО) и минутного объема сердца (МОС), а также отношение УО к массе тела (МТ) (мл/кг). Исследования проводили дважды: в первые 2–3 сут от момента поступления ребенка в стационар и непосредственно перед выпиской.

Результаты исследования: у всех пациентов показатели центральной гемодинамики исходно не выходили за общепринятые нормальные значения, у 15 детей отмечался прирост этих показателей в динамике. В динамике отмечался также прирост ФВ и УО с увеличением отношения УО/МТ, притом что МОС за счет имеющейся изначально компенсаторной тахикардии мог существенно не меняться. Отмечались гипертрофия межжелудочковой перегородки (14 больных), задней стенки левого желудочка (9 больных) с неоднородной эхогенностью миокарда. У 12 больных при первичном Эхо-КГ-исследовании было выявлено утолщение створок митрального клапана до 4,7–6,6 мм.

Заключение: выявленные характерные изменения морфологии сердца в острую фазу у больных с менингококковой инфекцией свидетельствуют о наличии кардиодепрессивного компонента, обуславливающего течение специфической инфекционно-токсической кардиомиопатии со снижением сократительной способности миокарда. Снижение отношения УО/МТ менее 1 мл/кг должно рассматриваться как признак декомпенсации сердечной деятельности с угрозой развития сердечной недостаточности, что требует коррекции и интенсивной терапии.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатия, менингококковая инфекция, Эхо-КГ.

Для цитирования: Быков М.В., Лазарев В.В., Солдатова И.А. и др. Функциональные и морфологические изменения сердца при менингококковой инфекции у детей. РМЖ. 2019;10:52–55.

ABSTRACT

Changes in cardiac functions and morphology in meningococcal infection in children

M.V. Bykov^{1,2}, V.V. Lazarev¹, I.A. Soldatova³, O.B. Murzina³, I.V. Zakharova³, E.N. Velikanova³, D.V. Chernyshov³, V.V. Serova³, S.V. Nikolaeva², T.A. Ruzhentsova^{2,4}, A.V. Gorelov^{2,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

³Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

⁴Medical University "REAVIZ", Moscow

⁵Sechenov University, Moscow

Aim: to assess the effect of meningococcal infection on heart morphology and functions.

Patients and Methods: morphological and functional changes of cardiovascular system were assessed in 18 children aged 7 months to 13 years with meningococcal infection by transthoracic echocardiography. Interventricular septal wall thickness and structure at systole and diastole, left ventricle posterior wall thickness and structure, valve dimensions, parameters of central hemodynamics (i.e., left ventricle end-diastolic diameter, left ventricle end-systolic diameter, left ventricular ejection fraction, stroke volume, and cardiac output), and the ratio of stroke volume to body weight (ml/kg) were measured. The measurements were performed twice, i.e., at admission (within the first 2 or 3 days) and before discharge.

Results: at baseline, the parameters of central hemodynamics were within normal limits in all patients. In 15 children, these parameters have increased. Ejection fraction, stroke volume, and the ratio of stroke volume to body weight have increased while cardiac output have demonstrated no significant changes due to the baseline compensatory tachycardia. Hypertrophy of interventricular septum and left ventricle posterior wall with heterogeneous myocardial echogenicity was revealed in 14 patients and 9 patients, respectively. At baseline, 12 patients were diagnosed with mitral valve thickening to 4.7–6.6 mm.

Conclusions: typical changes of heart morphology in acute meningococcal infection demonstrate the presence of cardiodepressive component which accounts for specific infectious toxic cardiomyopathy and reduced myocardial contractility. Reduced ratio of stroke volume to body weight (less than 1 ml/kg) should be considered as a sign of cardiac decompensation and threatened heart failure which require intensive care.

Keywords: children, cardiomyopathy, meningococcal infection, echocardiography.

For citation: Bykov M.V., Lazarev V.V., Soldatova I.A. et al. Changes in cardiac functions and morphology in meningococcal infection in children. RMJ. 2019;10:52–55.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Менингококковая инфекция в настоящее время остается важной проблемой здравоохранения из-за тяжелого течения, высокой вероятности неблагоприятного исхода. По данным Государственного доклада о состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения Российской Федерации [1], в 2018 г. заболеваемость менингококковой инфекцией у детей возросла по сравнению с 2017 г. на 8,7%. Среди детей до 17 лет зарегистрировано 676 случаев менингококковой инфекции (65,82% от всех заболевших). Значительный вклад в эпидемический процесс менингококковой инфекции вносят дети первых 4 лет жизни. Сохраняются высокие показатели летальности от генерализованных форм менингококковой инфекции: в 2018 г. у детей в возрасте 0–4 года показатель летальности составил 19%, у подростков 15–19 лет — 21%. Заболеваемость менингококковой инфекцией взрослого населения в Российской Федерации в 2 раза ниже, чем у детей [1, 2].

При менингококковой инфекции у детей на фоне эндотоксемии наибольшую угрозу представляет развитие септического шока с острой сердечно-сосудистой недостаточностью, что обуславливает высокую летальность —

до 40–80% [3–5]. В структуре сердечно-сосудистой недостаточности роль миокардиальной дисфункции, ее выраженности и признаки поражения миокарда, обусловленные влиянием факторов, угнетающих миокард, в настоящее время мало исследованы и требуют детального изучения [6, 7].

Цель исследования: изучить влияние менингококковой инфекции на морфофункциональное состояние сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 18 детей в возрасте от 7 мес. до 13 лет, больных менингококковой инфекцией, находившихся в детском инфекционно-боксовом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы». У всех больных исследовали морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы с помощью трансторакальной Эхо-КГ. Использовали ультразвуковые сканеры MicroMaxx-2 SonoSite и Logiq E GE (США). Исследовали эхографические характеристики анатомии сердца: толщину и структуру межжелудочковой перепо-

родки в систолу и в диастолу (МЖПд и МЖПс), толщину и структуру задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), состояние и размеры створок клапанов, показатели центральной гемодинамики с определением конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), конечного систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударного объема (УО) и минутного объема сердца (МОС), а также отношение УО/МТ. Исследования проводили дважды: в первые 2–3 сут от момента поступления ребенка в стационар и непосредственно перед выпиской. В данное исследование не вошли пациенты, поступившие и находившиеся в критическом состоянии, обусловленном острой сердечно-сосудистой недостаточностью, и требующие для стабилизации гемодинамики кардиотонической и вазопрессорной поддержки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что у всех пациентов показатели центральной гемодинамики исходно не выходили за общепринятые нормальные значения (ФВ 60–80%, УО соответствовал возрастным нормам), у 15 детей отмечался прирост этих показателей в динамике, что согласуется с литературными данными [8–10]. Следует заметить, что при исследовании в динамике отмечался прирост не только ФВ, но и УО с увеличением отношения УО/МТ, при этом МОС за счет имеющейся изначально компенсаторной тахикардии мог существенно не меняться. Со стороны морфологических изменений отмечались гипертрофия МЖП (14 больных), ЗСЛЖ (9 больных) с наличием при этом симптома неоднородной эхогенности миокарда (обусловленного, скорее всего, цитотоксическим отеком). Пример подобных изменений представлен на рисунке 1: на эхограмме видно утолщение МЖП до 0,993 см и ЗСЛЖ до 1,21 см, их пестрая структура с гиперэхогенными включениями.

У 12 больных при первичном Эхо-КГ-исследовании было выявлено утолщение створок митрального клапана до 4,7–6,6 мм (рис. 2), в ряде случаев — с наличием гиперэхогенных включений и с регургитацией кровотока, по данным цветного доплеровского картирования (ЦДК). На рисунке 2 видно утолщение передней створки митрального клапана до 6,6 мм и МЖП до 1,21 см.

У 7 больных выявлено наличие незначительного выпота в перикарде с сепарацией листков перикарда до 7,7 мм в диастолу.

На фоне интенсивной терапии в течение 7–12 сут отмечался регресс вышеописанных выявленных изменений. Отмечалась нормализация размеров (толщины) анатомических структур с увеличением ФВ и УО. В ряде случаев в 1,7 раза по сравнению с результатом, полученным на момент начала лечения, увеличилось соотношение УО/МТ от 0,9 до 1,5 мл/кг.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Весьма показательным является следующее клиническое наблюдение. Ребенок Н., 6 лет, находился на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ с 18.10.2018 по 07.11.2018 с диагнозом: «Менингококковая инфекция, генерализованная, вызванная *N. meningitidis*: менингококцемия, менингит, тяжелая форма». Из анамнеза болезни: заболела 15.10.2018, когда появились боли в горле; в ночь



Рис. 1. Эхокардиограмма ребенка А., больного менингококковой инфекцией, выполненная из парастернальной позиции по длинной оси

на 16.10.2018 отмечался подъем температуры до 39 °С, использовались антипиретики (нурофен), присоединилась головная боль. 17.10.2018 отмечались гипертермия, головная боль, рвота около 5 раз. 18.10.2018 — выраженная вялость, ребенок не вставал, температура тела 37,2 °С; появилась сыпь на лбу. 18.10.2018 ребенок госпитализирован в ОРИТ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

При поступлении: состояние тяжелое, тяжесть обусловлена выраженной интоксикацией, отеком головного мозга и менингеальным синдромом (14–13 баллов по шкале Глазго). Менингеальные знаки положительные. Кожные покровы с элементами полиморфной геморрагической сыпи на туловище, шее, конечностях. Температура тела 37 °С, кисти рук и стопы прохладные, отмечены явления нарушения микроциркуляции: период заполнения капилляров (ПЗК) — более 2 с. Учитывая признаки отека головного мозга, прогрессивное угнетение сознания, ребенка интубировали и перевели на управляемую искусственную вентиляцию легких.

С лечебно-диагностической целью произведена люмбальная пункция. Ликвор истекал под давлением, был беловатого цвета, мутный; цитоз 8800 клеток в 1 мкл; белок 1,35 г/л; в мазке 99% нейтрофилов и 1% лимфоцитов; глюкоза 0,11 ммоль/л; лактат 11,4 ммоль/л. Бактериоскопия ликвора и реакция латекс-агглютинации: отрицательный результат. Начато проведение массивной антибак-

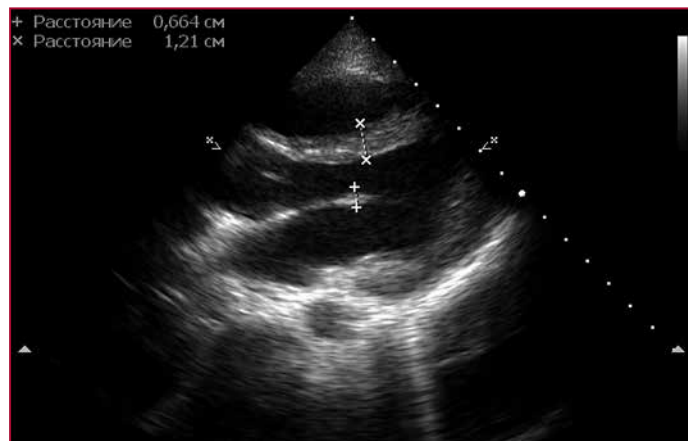


Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка Б., выполненная из парастернальной позиции по длинной оси

териальной и дезинтоксикационной терапии. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, к следующим суткам (19.10.2018) состояния ребенка без существенной динамики. При аускультации отмечены глухость сердечных тонов, умеренная тахикардия 100–110 уд./мин.; артериальное давление (АД) с тенденцией к гипотензии: 90–85/50 мм рт. ст.; признаки нарушения микроциркуляции (прохладные кисти рук и стопы, ПЗК более 2 с). При этом центральное венозное давление составляло 70 мм вод. ст. (норма: 40–120 мм вод. ст.).

В ОРИТ больной выполнена Эхо-КГ. На момент осмотра гемодинамика стабильна без использования адреномиметиков. При исследовании выявлено: толщина МЖПд 9 мм, толщина ЗСЛЖ 10 мм, толщина створок митрального клапана (МК): передней — 5,2 мм, задней — 4,4 мм. В структурах отмечены гиперэхогенные включения. Толщина створок трикуспидального клапана (ТК) до 3 мм. Регургитация на МК отмечена до 1/3 полости левого предсердия. Расчеты показателей центральной гемодинамики (ЦГД): КДР ЛЖ 2,7 см; КСР ЛЖ 1,8 см; ФВ ЛЖ по методу Teicholz 64% (для детей норма: от 64 до 75% [8]); УО 18 мл (для детей 6–9 лет норма: 20–46 мл [8, 10]); отношение УО/МТ 0,9 мл/кг (масса тела ребенка 20 кг); МОС 2070 мл/мин (для детей старше 6 лет норма: 1500–5000 мл/мин [8, 10]). На момент исследования ЧСС 115 уд./мин, АД 90/50 мм рт. ст.

Примечательно, что сократительная способность миокарда ЛЖ у ребенка сохранялась в пределах нормы, хотя в то же время отмечались глухость сердечных тонов, признаки нарушения микроциркуляции (прохладные конечности, ПЗК более 2 с), снижение УО. Утолщение и очаговое уплотнение створок МК с признаками недостаточности МК, а также гипертрофия миокарда ЛЖ могут трактоваться как течение инфекционно-токсической кардиомиопатии.

На основании комплекса данных был сделан вывод, что выявленные изменения должны трактоваться как признаки инфекционно-токсической кардиомиопатии на фоне генерализованной инфекции тяжелого течения.

Анализ-тест на активность эндотоксина ЕАА (Endotoxin Activity Assay) показал результат 0,7, при пороговых значениях 0,4–0,5, что свидетельствовало о течении тяжелой эндотоксемии на фоне септического процесса. Это явилось показанием к проведению интенсивной дезинтоксикации с применением липополисахаридной (ЛПС) сорбции, которая была проведена в тот же день.

На фоне терапии отмечалась ежедневная положительная динамика, в связи с чем девочка была переведена на долевое отделение и 07.11.2018 выписана с выздоровлением. Непосредственно перед выпиской ребенку повторно было проведено Эхо-КГ-исследование, которое выявило значительную положительную динамику с отсутствием отклонений от нормы. Толщина МЖПд 8 мм, толщина ЗСЛЖ 8 мм, толщина створок МК: передней — 3,2 мм, задней — 2,8 мм, толщина створок ТК до 3 мм. Регургитация на МК не определялась. Расчеты показателей ЦГД: КДР ЛЖ 3,2 см; КСР ЛЖ 1,7 см; ФВ ЛЖ по методу Teicholz 79 %; УО 30 мл; отношение УО/МТ 1,5 мл/кг; МОС 3240 мл/мин. На момент повторного исследования ЧСС 108 уд./мин. Сравнение с предыдущим результатом показало, что сократительная способность миокарда значительно улучшилась, отмечавшиеся ранее морфологические изменения сердца отсутствуют.

Таким образом, представленный клинический пример показывает, что благодаря своевременному выявлению

прогрессирующей инфекционно-токсической кардиомиопатии на фоне выраженной эндотоксемии, воздействуя на основной патогенетический фактор (проведение ЛПС-сорбции), удалось предотвратить дальнейшее ухудшение состояния. В отсутствие адекватной терапии такие процессы, по данным литературы, неизбежно приводят к клиническим проявлениям острой сердечной недостаточности с угрозой для жизни, вынужденному назначению кардиотоников и вазопрессоров для стабилизации и поддержания гемодинамики [3–5, 7, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерные изменения морфологии сердца в острую фазу у больных с менингококковой инфекцией свидетельствуют о наличии кардиодепрессивного компонента, обуславливающего течение инфекционно-токсической кардиомиопатии со снижением сократительной способности миокарда. Учитывая сложность оценки выраженности изменений у детей, для диагностики функциональных нарушений сердца используют дополнительные показатели сократительной способности, одним из которых может быть соотношение УО ЛЖ и МТ пациента. На основании данного исследования с участием больных и здоровых детей можно заключить, что нормальные значения соотношения УО/МТ находятся в пределах от 1,1 до 1,7 мл/кг.

Снижение соотношения УО/МТ менее 1 мл/кг, в т. ч. при нормальных значениях ФВ ЛЖ, должно расцениваться как признак декомпенсации сердечной деятельности с угрозой развития сердечной недостаточности, что, в свою очередь, требует при инфекционном заболевании решения вопроса о проведении дезинтоксикации (ЛПС-сорбции), метаболической и/или инотропной поддержки миокарда.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». М.; 2018. [State report "On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018". М.; 2018 (in Russ.).]
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации за январь — декабрь 2018 г. (Электронный ресурс). URL: <https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (дата обращения: 16.11.2019). [Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation for January — December 2018 (Electronic resource). URL: <https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (access date: 16.11.2019) (in Russ.).]
3. Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007;369:2196–2210.
4. Mercier J.C., Beaufils F., Hartmann J.F., Azéma D. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med*. 1988;16(1):27–33.
5. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM*. 2001;345:1368–1377.
6. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. М.: Медпресс-информ; 2006. [Zilber A.P. Studies of critical medicine М.: Medpress-inform; 2006 (in Russ.).]
7. Руководство по педиатрии: Неотложная помощь и интенсивная терапия. Под ред. М. Роджерса, М. Хелфаера. СПб.: Питер; 1999. [Pediatrics Guide: Emergency and Intensive Care. Eds. M. Rogers, M. Helfaer. СПб.: Peter; 1999 (in Russ.).]
8. Детская ультразвуковая диагностика. Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. М.: Видар-М; 2001. [Children's ultrasound diagnostics. Ed. M.I. Pykova, K.V. Batoline. М.: Vidar-M; 2001 (in Russ.).]
9. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Эхокардиография. Методика и количественная оценка. М.: Медпресс-информ; 2017. [Novikov V.I., Novikova T.N. Echocardiography technique and quantification. М.: Medpress-inform; 2017 (in Russ.).]
10. Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии. 2-е изд., пер. с нем. М.: Медлит; 2014. [Wilckenshof W., Kruk I. Guide to echocardiography. The second ed. М.: Medlit; 2014 (in Russ.).]
11. Wall R.A. Meningococcal disease: treatment and prevention. *Annals of Medicine*. 2002;34:624–634.
12. Середняков К.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в педиатрической практике. СПб.: СПбПМА; 2009. [Serednyakov K.V. Extracorporeal hemocorrection in pediatric practice. СПб.: SPbPMA; 2009 (in Russ.).]



XII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

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

30 марта –1 апреля 2020 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 1 декабря 2019 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.congress-infection.ru. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru **до 26 марта 2020 г.** (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru **не позднее 10 февраля 2020 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2020 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производи телей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебно-го питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

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

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Шамова Елена Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress@nnoi.ru

Шеметова Елена Альбертовна Тел.: (916) 993-6576; e-mail: infection@med-congress.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор

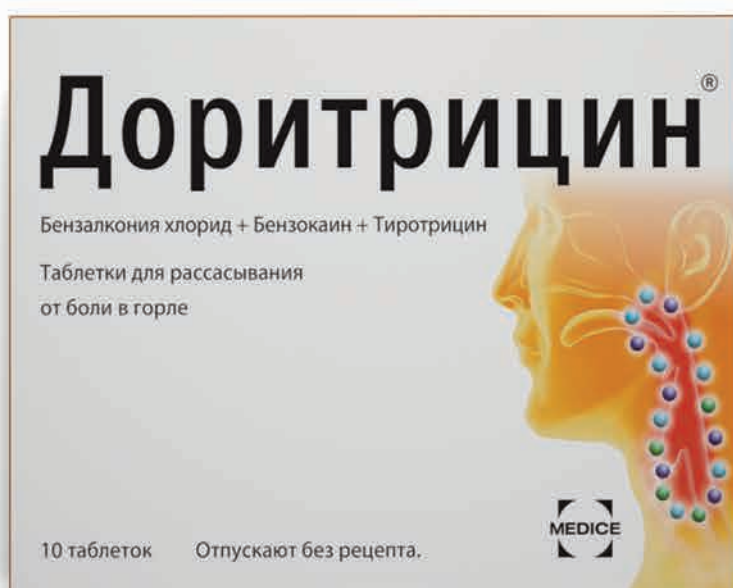


www.phdynasty.ru



Произведено
в Германии

Доритрицин® – то, чем лечат горло!



6+

Разрешен
с 6 лет

ОБЕЗБОЛИВАЕТ менее чем за 5 минут¹

Полностью **ИЗБАВЛЯЕТ ОТ БОЛИ** в горле за 72 часа¹

УСТРАНЯЕТ причины инфекции: вирусы, бактерии, грибки²

Эффективность **ДОКАЗАНА** клинически

с участием почти **1000** пациентов^{1,3,4}

¹ По данным клинического исследования Palm et al., Int J Clin Pract. 2018; e13272

² ИМП по препарату Доритрицин®

³ DAZ. 2004; No. 7

⁴ DAZ. 2005; No. 1



ЭСПАРОКСИ®

Рокситромицин – антибиотик макролид

- Широкий спектр действия
- Возможен 1 кратный режим дозирования*



* согласно инструкции по применению лекарственного препарата

